

Primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom

Primary mediastinal large B-cell lymphoma

Hanáčková V.¹, Folber F.², Henzlová L.³, Flodr P.⁴, Procházka V.¹

¹ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc

⁴ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

SOUHRN: Primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom je agresivní nádorové onemocnění charakterizované rychlým nárůstem nádorové hmoty v předním mediastinu, vyskytující se u pacientů mladšího věku. V době imunochemoterapie je 5leté přežívání pacientů 80–90 %, přesto část pacientů časně relabuje do jednoho roku od ukončení terapie a prognóza těchto pacientů je neuspokojivá. Pro diagnostiku, stážování i monitoraci odpovědi na léčbu je v současné době široce využívána pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií s využitím ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy. Vyšetření má silný prognostický význam v době diagnózy, v průběhu léčby i po ukončení. Pro volbu terapie je zásadní zvážení snahy o maximální efektivitu a zároveň redukci rizika dlouhodobé toxicity. V terapii je v současné době používána standardní, na antracyclinech založená, imunochemoterapie (R-CHOP, DA-EPOCH-R), konsolidační radioterapie na reziduální nádorovou hmotu, případně vysocedávkovaná imunochemoterapie doprovázená autologní transplantací periferních kmenových buněk. K dispozici jsou pro terapii také nové léčebné modalit (PD1 inhibitory, brentuximab vedotin či CAR-T buněčná terapie), k ověření jejichž efektivity přispívají probíhající klinické studie.

KLÍČOVÁ SLOVA: primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom – imunochemoterapie – pozitronová emisní tomografie – radioterapie

SUMMARY: Primary mediastinal large B-cell lymphoma is an aggressive tumour characterized by a rapid increase of tumour mass in the anterior mediastinum that occurs in younger patients. Currently, in the age of immunochemotherapy, 5-year overall survival of patients is 80–90%. However, relapse occurs early, usually within one year from the end of therapy and the prognosis of these patients is unsatisfactory. Positron emission tomography combined with computed tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose is currently widely used not only at the time of diagnosis but also for monitoring response to treatment. The FDG PET/CT has a strong prognostic significance at the time of diagnosis, during treatment and after its termination. Maximum treatment efficacy and reduction of the long-term toxicity risk are key when selecting therapeutic modalities. Standard, anthracycline-based immunochemotherapy (R-CHOP, DA-EPOCH-R), autologous stem cell transplantation or consolidation radiotherapy for residual tumour mass are the current standard of the therapy. New modalities (PD1 inhibitors, brentuximab vedotin or CART cell therapy) are available, but require results from ongoing clinical trials to assess their effectivity.

KEY WORDS: primary mediastinal large B-cell lymphoma – immunochemotherapy – positron- emission tomography – radiotherapy

ÚVOD

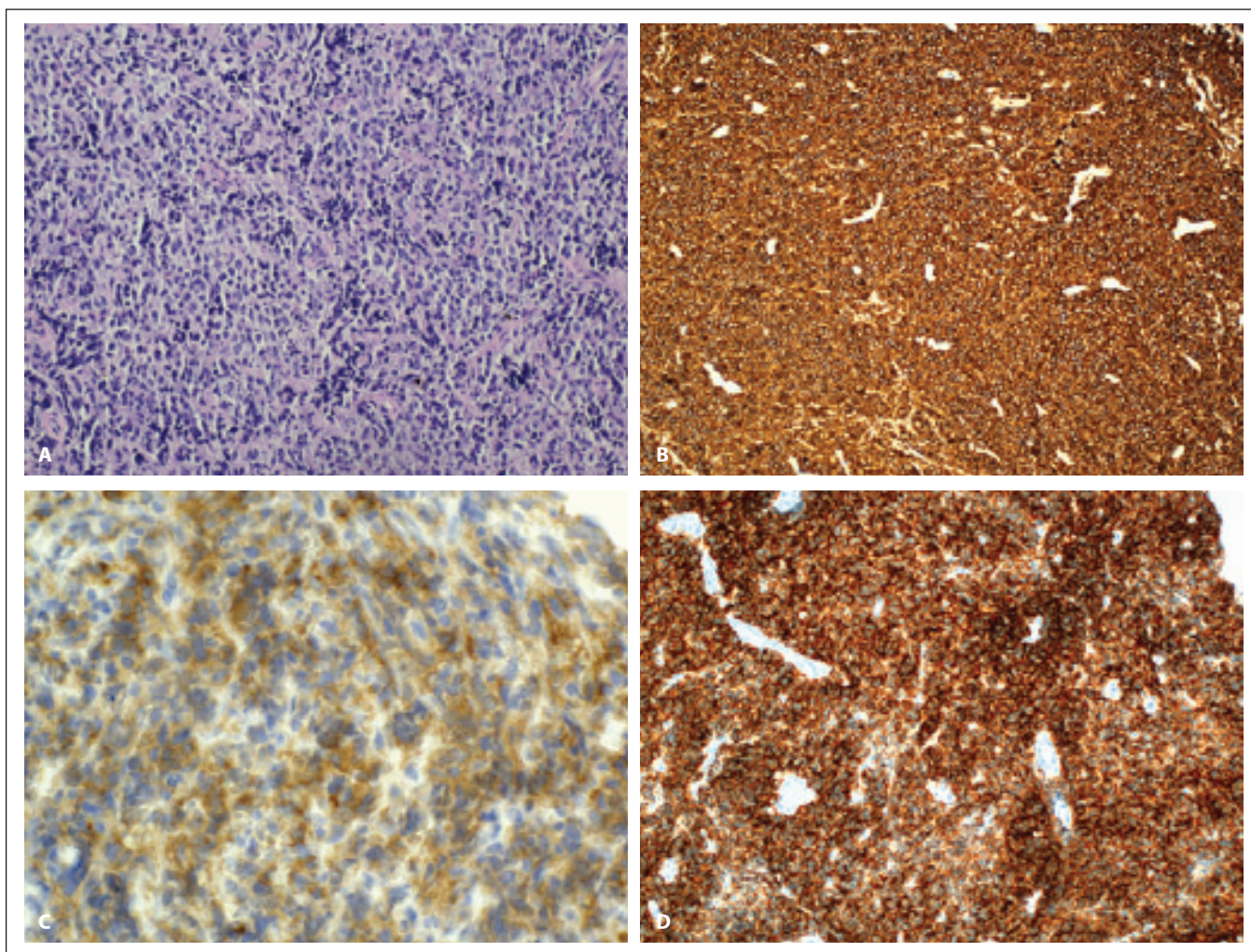
Primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom (PMBCL) je agresivní lymfom tvořící 2–4 % všech nonhodgkinových lymfomů [1]. Dříve byl považován za subtyp difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL), ale vzhledem k charakteristickým diagnostickým znakům je samostatnou klinicko-patologickou jednotkou [2]. Souhrnná práce má za cíl shrnout poznatky v oblasti poznání bio-

logických a molekulárních charakteristik PMBCL, nových možností kvantitativního hodnocení pozitronové emisní tomografie (PET), souhrn terapeutických možností a také využití nových molekul či buněčné terapie v léčbě pacientů s diagnózou PMBCL.

EPIDEMIOLOGIE

PMBCL je relativně vzácný typ nonhodgkinového lymfomu a přesné údaje o inci-

denci PMBCL nejsou snadno dostupné. Pouze jedna velká populační studie odhadovala výskyt PMBCL. Incidence byla vypočtena na základě skupiny více než 400 pacientů diagnostikovaných v letech 2001–2012 v USA, s výsledkem roční incidence onemocnění 0,4 : 1 000 000 pacientů. Přesná incidence může kolísat v závislosti na specifické populaci a geografickém určení. Výskyt onemocnění je dle studie častější



Obr. 1. Série vybraných imunohistochemických vyšetření tkáně PMBCL, barveno hematoxylin-eozinem (A), CD20 (B), CD30 (C), CD19 (D).

v mladším věku s maximem ve třetí až čtvrté dekádě (30–39 let) a častěji bývají postiženy ženy (v poměru k mužům 3 : 1) [3].

PATOLOGICKÁ A MOLEKULÁRNÍ CHARAKTERISTIKA PMBCL

Předpokládá se, že původ nádorové buňky PMBCL pochází z B-lymfocytů thymu [4]. Morfologicky se jedná o difuzní proliferaci středně velkých až velkých B-lymfocytů. Fibróza detekovatelná pomocí retikulínu v okolí nádorových buněk vede typicky ke sklerotizaci. Nádorové buňky PMBCL jsou charakteristické polymorfními jádry a širokým lemlem bazofilní cytoplazmy [5]. Příležitostně zastižená fokální nodula-

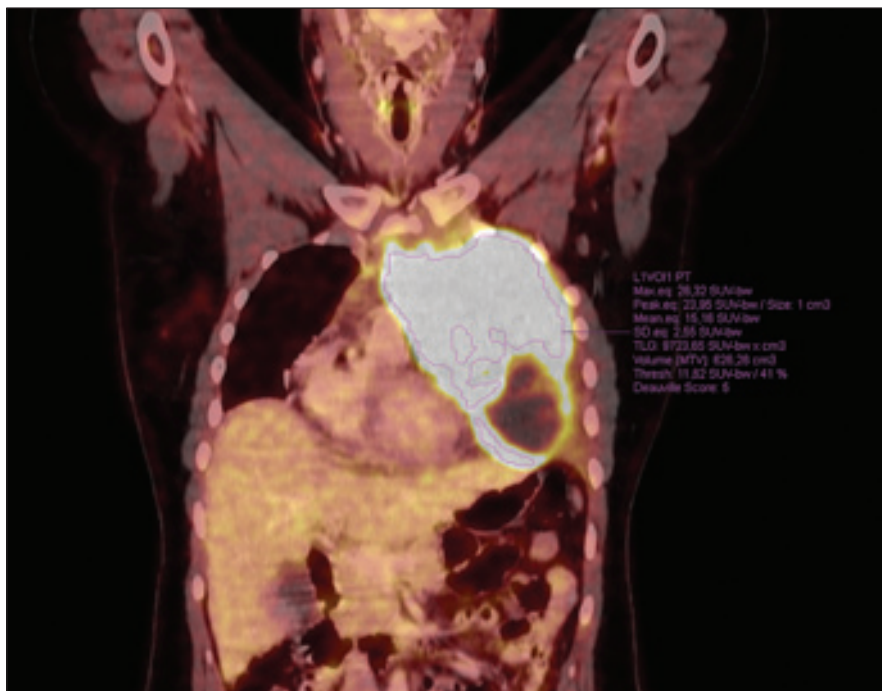
rita, rozsáhlé nekrózy nádorové masy, shluky vícejaderných velkých buněk, vaskulární invaze a případně také přítomnost buněk připomínající buňky Reedové-Sternberga Hodgkinova lymfomu mohou vést k popisu tzv. *grey zone* lymfomu, onemocnění kombinujícího znaky PMBCL a klasického Hodgkinova lymfomu (cHL), bez možnosti jednoznačného určení diagnózy [6]. Z imunohistochemického hlediska exprimují buňky PMBCL antigeny B-lymfocytů jako CD19 (obr. 1D), CD20 (obr. 1B), CD22 a CD79a, dále CD23 a CD45, ale nejsou exprimovány povrchové imunoglobuliny. Ve zhruba 80 % případů je přítomna exprese CD30 (obr. 1C), nicméně imunohistochemické barvení je slabší a více heterogenní než u cHL či ana-

plastického velkobuněčného lymfomu (ALCL) [7]. Specifické markery, kterými lze odlišit PMBCL od DLBCL, jsou CD200, TRAF-1 a jaderný c-REL, k odlišení od cHL je potom specifická přítomnost exprese P63 a absence GATA3 [8–10]. Genetické změny u PMBCL se liší od genetického profilu DLBCL a jsou blíže specifickému genetickému profilu cHL. Jedním z podkladů pro strategii imunitního úniku tumoru je zmnožení genetického materiálu chromozomu 9 (9p24.1), zahrnující ve většině případů geny *JAK2*, *PDL1* a *PDL2* [11]. Aberace v oblasti tohoto lokusu vysvětlují zvýšenou expresi *PDL1* a *PDL2* genů u pacientů s PMBCL. Změny se vyskytují až u 70 % případů a pravděpodobně mohou ovlivňovat odpověď na terapii [12]. Tato ge-

netická abnormalita vede k deregulaci JAK-STAT dráhy, vedoucí ke zvýšení exprese PDL1 a PDL2. Další známou mutací je mutace *TNFAIP3* ovlivňující aktivaci NF- κ B [13]. Tyto známé genetické abnormality jsou předmětem četných studií a blokace NF- κ B, JAK-STAT dráhy či použití PDL1 protilátky k blokaci nadměrné exprese PDL1 a 2 jsou potenciálně terapeuticky využitelné [14]. Dostatečné genomické analýzy odhalující potenciální genetické markery pro stratifikaci rizika však stále chybí. Recentně publikovaná analýza spektra genetických alterací u 340 pacientů prokázala přítomnost mutací CD58 jako signifikantně negativní prognostický faktor, zatímco mutace genu *DUSP2* naopak jako marker nízké rizikového onemocnění. Vzhledem k tomu, že dochází ke koregulaci mezi CD58 a PD-L1, je otázkou, zda zařazení inhibitorů kontrolních bodů (*immune checkpoint* inhibitorů) do první linie léčby může ovlivnit léčebnou odpověď u pacientů s PMBCL [15].

KLINICKÉ PROJEVY

Charakteristickým projevem PMBCL je rychle narůstající masa předního mediastina vedoucí často k syndromům z útlaku při kompresi velkých cév či dýchacích cest, projevující se kašlem, dušností, dysfagií, popřípadě plně projeveným syndromem horní duté žíly. Tyto projevy s rychlou progresí v řádu týdnů vedou k časně diagnostice a většina pacientů je diagnostikována již v klinickém stadiu I a II [16]. Onemocnění má často charakter choroby s nádorovou masou větší než 10 cm, infiltrující okolní tkáň (plíce, pleuru, hrudní stěnu či perikard). Postižení extranodálních tkání bývá raritní a je typičtější pro relaps onemocnění. Velmi vzácné je také postižení kostní dřeně. V éře imunochemoterapie (ICHT) je i přes agresivitu tohoto lymfomu úspěšnost léčby vysoká, 5leté přežití dosahuje 80–90 %, nicméně u části pacientů dochází k časnému relapsu již do jednoho roku od ukončení terapie a obvykle bývá v jiných, nezvyklých lokalitách jako v játrech, ledvinách



Obr. 2. Demonstrace měření a vyhodnocení parametrů PET/CT pomocí softwaru, linkou ohrazena nádorová masa.

či CNS. Prognóza těchto pacientů je potěšpatná [3,17,18].

STANOVENÍ STÁDIA

V diagnostice, pro stážování i k monitoraci odpovědi na léčbu je v současné době používána pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií (PET/CT) s využitím 18 F-fluorodeoxyglukózy (FDG). Intenzita vychytávání 18 F-FDG v nádorové masě na PET/CT vyšetření reflektuje metabolismus glukózy u nádorových buněk i mikroprostředí, vč. procesů, jako jsou nekróza či apoptóza, a určuje metabolickou heterogenitu nádoru. Tato různorodost může potenciálně odrážet agresivitu tumoru, což již některé studie prováděné na solidních tumorech dokazují [19,20].

STANOVENÍ PROGNÓZY

Prognostické indexy

Pro diagnózu PMBCL není stanoven standardní prognostický systém. Prognostické faktory používané u lymfomů jako IPI či aalPI nejsou pro PMBCL příliš vhodné vzhledem k mladšímu věku pacientů a lokalizaci onemocnění v mediastinu, vedoucí k nízkému výsledku IPI

skóre [14,21]. V tomto ohledu však nachází své uplatnění FDG PET/CT.

FDG PET/CT

Dle dostupných zdrojů má silný prognostický význam a je využíváno v době diagnózy, v průběhu terapie i po ukončení léčby [22,23]. Základní vizuální hodnocení FDG PET/CT skenů využívá 5bodovou Deauvillskou škálu, která byla původně navržena pro cHL a DLBCL, a je založena na porovnání intenzity vychytávání FDG v patologických lézích s referenčním pozadím (krevní pool, játra). Za další potenciálně prognostické znaky lze považovat parametry objektivně měřitelné na PET/CT zobrazení (kvantitativní PET). Jsou jimi SUV_{max} (*standardized uptake values* – SUV), metabolický objem nádorové masy (*metabolic tumor volume* – MTV) a TLG (*total lesion glycolysis*), ale i metabolickou heterogenitu (MH) akumulace FDG (obr. 2) [24–26]. Cílem recentních studií je ověření, zda metabolické funkční parametry odvozené z vyšetření FDG PET/CT a případně jejich kombinace mohou přispět k určení prognózy a být využity v klinické praxi k detekci pacientů se špatnou pro-

gnózou, nereagujících na chemoterapii první linie. Již byly hodnoceny např. význam kombinace MTV a časné (průběžné – *interim*) PET/CT odpovědi u pacientů s DLBCL a prokázána silná prediktivní hodnota *interim* PET, zachycující skupinu pacientů se špatnou prognózou. U 147 pacientů s DLBCL byla stanovena *cut-off* hodnota MTV 396 cm³ a v kombinaci s hodnocením *interim* PET/CT pomocí Deauville skóre byla kohorta pacientů rozdělena do tří rozdílných prognostických skupin. Pětileté přežití bez progresse (*progression-free survival* – PFS) pacientů s MTV nižším než 400 cm³ bylo zaznamenáno u více než 90 %, zatímco 5leté PFS u pacientů s MTV při diagnóze nad 400 cm³ a DS 4–5 při *interim* PET bylo jen 29,7 % [27]. Obdobně byly hodnoceny parametry odvozené z PET vyšetření u pacientů s PMBCL ve studii International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG-26), zaměřující se na 103 pacientů, u kterých byly hodnoceny parametry PET závislé na metabolismu lymfomu a jejich negativní prediktivní hodnota. Větší riziko progresse bylo asociováno s vysokým MTV a TLG, přičemž TLG byl silnější prediktor, nezávislý na stadiu choroby. Dlouhodobá odpověď byla výrazně lepší u pacientů s nízkým TLG (nižším než stanovená *cut-off* hodnota) ve srovnání s pacienty s vysokým TLG, 5leté celkové přežití (*overall survival* – OS) bylo 100 % vs. 80 % a 5leté PFS bylo 99 % vs. 64 %. Limitace rozsahu postižení u PMBCL na „*bulky*“ postižení mediastina kvantitativní vyšetření PET/CT zjednodušuje a může být snadněji reprodukovatelné bez technických obtíží ve srovnání s PET/CT vyšetřením diseminovaných nádorových chorob, a podporuje tak výsledky studie. Další výsledky studie IELSG-26 charakterizovaly metabolickou heterogenitu (MH) u téhož souboru pacientů s PMBCL. Metabolickou heterogenitu charakterizoval parametr AUC-CSH (plocha pod křivkou kumulativního SUV histogramu), kvantitativní index hodnotící heterogenitu vychytávání FDG, přičemž nižší hodnoty korespondují s vyšší MH [14]. Pacienti s progresí

choroby či relapsem měli prokazatelně nižší AUC-CSH, korespondující s vyšší MH. Pětiletý PFS u pacientů s nízkou metabolickou heterogenitou byl 94 %, s vysokou MH poté 73 % a nebyla prokázána korelace MH s ostatními základními funkčními parametry PET/CT [28,29].

Volná nádorová DNA

V poslední době získává volná nádorová DNA (cfDNA – *cell free* DNA, ctDNA – *circulating tumor* DNA) stále větší pozornost jako potenciálně užitečný nástroj k diagnostice, určování prognózy a sledování pacientů s hematologickými malignitami. Je to také jednoduše dostupný zdroj DNA, který lze získat odběrem periferní krve jako tzv. tekutá biopsie (*liquid biopsy*). Její využití spočívá především v identifikaci somatických mutací, jejich klonální evoluce či v detekci mechanismů rezistence nádoru k léčbě cytostatiky. Prognostický význam ctDNA posuzovala multicentrická studie s 217 pacienty s diagnózou velkobuněčného lymfomu, z nichž 24 mělo diagnózu PMBCL. Ve volné nádorové DNA u zařazených pacientů bylo detekováno více než 100 mutací potenciálně využitelných pro monitoraci základního onemocnění a přítomnost ctDNA byla prokázána u 98 % pacientů. Dále měla prognostický význam také hladina ctDNA před léčbou a její pokles po podání dvou cyklů terapie. Pacienti, u kterých došlo k poklesu dle stanovených parametrů o 2,5log, měli EFS (*event free survival*) v době sledování 24 měsíců 83 % vs. 50 % v první linii léčby, u relabovaných pacientů po podání *salvage* terapie dokonce 100 % vs. 13 %. Hladina ctDNA také korelovala s IPI a TMTV (total metabolic tumor volume) [30]. Profil mutací detekovatelných v cfDNA byl identifikován pomocí metody NGS (*next generation sequencing* – sekvenování nové generace), nejčastějšími mutacemi byly *B2M* (61 %), *SOCS1* (61 %), *GNA13* (44 %), *STAT6* (44 %), *NFKBIA* (39 %), *ITPKB* (33 %) a *NFKBIE* (33 %). Škála detekovaných mutací odpovídala těm při vyšetření biotického vzorku [31,32]. Využití cfDNA

jednoznačně vyžaduje rozsáhlejší studie k potvrzení prognostického významu a před zavedením do běžné klinické praxe také standardizaci použití této metody.

TERAPIE

Odpověď na terapii je u pacientů s PMBCL obecně velmi dobrá, nicméně stále není stanoven optimální indukční režim ICHT. Správná volba terapie první linie a odpověď na tuto léčbu je však u diagnózy PMBCL zásadní. *Salvage* záchranné režimy podávané pro recidivu či progresi onemocnění mají omezenou účinnost a na základě toho lze říct, že je snahou vyléčit onemocnění pomocí terapií první linie. Možnosti při volbě terapie první linie zahrnují volbu cytostatického režimu, vč. nyní již standardního podání rituximabu, zvažování vysoce dávkovaných chemoterapeutických režimů, konsolidační radioterapii na zbytkovou mediastinální masu a zohlednění potenciální role parametrů *interim* FDG PET/CT pro případnou eskalaci terapie v průběhu léčby při nedostatečné odpovědi na první cykly podané terapie. S ohledem na průměrný věk výskytu PMBCL je důležité najít rovnováhu mezi volbou dostatečně účinné terapie a zároveň maximálně eliminovat dlouhodobou toxicitu u této mladé populace pacientů. Dlouhodobý nedostatek studií pro pacienty s diagnózou PMBCL plyne z malého počtu nemocných s tímto raritním subtypem nonhodgkinského lymfomu a výsledná data nejsou dostatečná pro určení jednoznačného terapeutického postupu a zlepšení léčebné odpovědi pacientů, především s relabujícím refrakterním PMBCL (R/R PMBCL), kde zůstává prognóza špatná navzdory novým možnostem terapie.

1. Terapie první linie

V éře před rituximabem, považovaném jako zásadní milník v terapii PMBCL, byly k terapii používané na antracyklinech založené režimy CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) a V/MACOP-B (etoposid/me-

Tab. 1. Přehled klinických studií hodnotících režimy vhodné pro první linii terapie PMBCL.

| studie | typ studie | terapie | n | PFS/EFS | OS |
|--------------------------|--------------------|---------------------------|-----|-------------------|-------------------|
| Todeschini et al. [33] | retrospektivní | CHOP vs. MACOP-B/ VACOP-B | 138 | 39,5 % vs. 75,7 % | – |
| Dunleavy et al. [35] | prospektivní (NCI) | DA-EPOCH-R | 57 | 5y: 93 % | 5y: 98 % |
| Giulino-Roth et al. [36] | retrospektivní | DA-EPOCH-R | 156 | 3y: 85,9 % | 3y: 95,4 % |
| Shah et al. [38] | retrospektivní | R-CHOP vs. DA-EPOCH-R | 132 | 2y: 76 % vs. 85 % | 2y: 89 % vs. 91 % |

CRR – míra kompletní odpovědi; n – počet; ORR – míra celkové odpovědi; OS – medián celkového přežití; PFS – medián přežití bez progresu; y – roky

thotrexát, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prednison, bleomycin), případně doplněné o radioterapii mediastina. Optimální volba terapie nebyla jednoznačně dána pro absenci randomizovaných studií. Jednou z retrospektivních studií však byla italská multicentrická studie, do které bylo zařazeno 138 pacientů s PMBCL, 43 pacientů bylo léčeno CHOP režimem a 95 pacientů režimem MACOP-B/VACOP-B, CR byla 51 % ve skupině CHOP a 80 % ve skupině MACOP-B/VACOP-B. Dle výsledků protokoly MACOP-B/VACOP-B pozitivně ovlivňovaly celkové přežití pacientů ve srovnání s CHOP. Studie také prokázala delší přežití u pacientů, kteří dosáhli CR a následně podstoupili konsolidační radioterapii [33]. Druhou významnou studií byla mezinárodní retrospektivní studie IELSG, která hodnotila výsledky léčby u 426 pacientů s PMBCL. Bylo zahrnuto 105 pacientů s podáním terapie první generace (CHOP, CHOP *like* režimy), 277 pacientů s terapií třetí generace MACOP-B/VACOP-B a skupina 44 pacientů s podáním vysoce dávkované chemoterapie s navazující autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT). U většiny pacientů ve studii byla indikována radioterapie. Výsledky ukázaly, že kompletní odpověď byla podobná mezi podskupinou pacientů léčených intenzivnějšími režimy a konvenčními režimy CHOP, ale míra relapsů po 3 letech byla významně nižší ve skupině léčené terapií třetí generace (12 % vs. 23 %). Předpokládané 10leté OS a PFS byly 71 vs. 44 % a 67 vs. 34 %. Tyto studie naznačily převahu využití chemoterapie třetí generace nad

terapií první generace. Kromě toho byla zhodnocena role radioterapie pro dosažení CR u pacientů s PR [34]. Přidání rituximabu k chemoterapeutickým režimům, především R-CHOP, zlepšilo efektivitu podávané terapie, nicméně převážná většina pacientů s tímto režimem absolvovala konsolidační radioterapii s rizikem kardiovaskulární toxicity a sekundárních malignit. Potřeba dat srovnávajících efektivitu terapeutických režimů bez nutnosti použití radioterapie byla žádoucí. Efektivita terapie DA-EPOCH-R bez nutnosti použití radioterapie byla potvrzena prospektivní studií studii fáze 2 National Cancer Institute (NCI), byl prokázán velmi příznivý výsledek přidání rituximabu k dávkově upravenému etoposidu, doxorubicinu, cyklofosfamid, vinkristinu a prednisonu (režim DA-EPOCH-R) u 51 pacientů bez použití radioterapie. Celkem 48 pacientů dosáhlo CR (94 %) s 3letým EFS a OS 93 a 97 % [35]. U vysoce rizikových pacientů bylo podání R-CHOP asociováno s častějším výskytem primárně refrakterní choroby a potřeba dostupných dat hodnotících intenzivnější režimy vzrostla. Jednou z retrospektivních studií je multicentrická studie autora Giulino-Roth a kol., zahrnující 156 pacientů léčených režimem DA-EPOCH-R, která prokázala 3leté PFS u 86 % pacientů a celkové přežití v 95,4 %. Kompletní odpovědi dosáhlo 75 % pacientů (Deauville 1–3 dle PET/CT) [36]. Dále jsou dostupná data z porovnávacích studií režimů R-CHOP a DA-EPOCH-R, ne všechny studie však prokázaly jednoznačnou převahu DA-EPOCH-R v efektivitě terapie.

Použití konsolidační radioterapie bylo dle dostupných dat častější v kombinaci s režimem R-CHOP, navzdory dlouhodobým rizikům s radioterapií spojených, zatímco použití režimu DA-EPOCH-R častěji vedlo k vynechání konsolidační radioterapie. Naopak se s použitím tohoto režimu pojil větší výskyt komplikací spojených s vlastním podáním ICHT, např. febrilní neutropenie [37,38]. Z dostupných dat vyplývá, že jednoznačně preferovaný režim pro terapii první linie je stále předmětem debat, ale snaha o vynechání konsolidační radioterapie vede často k volbě režimu DA-EPOCH-R (tab. 1).

2. Radioterapie

Reziduální mediastinální masy jsou u pacientů s PMBCL častým nálezem. Navzdory radiosenzitivitě PMBCL, díky které může konsolidační radioterapie významně zlepšit kurativní efekt, je role této léčebné modalit diskutabilní. Při indikaci konsolidační radioterapie je nutné brát v potaz pozdní toxicitu (kardiotoxicita, sekundární nádorová onemocnění, např. karcinom prsu), a to především s ohledem na věkovou skupinu pacientů, kterou onemocní postihuje. Dříve byla konsolidační radioterapie běžně indikována u všech pacientů s PMBCL, v současnosti je standardem spíše individuální indikace radioterapie na základě výsledku finálního PET/CT tak, aby byla indikována u pacientů, kteří z ní mohou více profitovat. Na základě několika analýz již víme, že výsledek finálního PET/CT úzce souvisí s očekávaným přežitím pacienta a je vhodným

nástrojem pro výběr kandidátů k zahájení konsolidační radioterapie. Studie IELSG26 (International Extranodal Lymphoma Study Group) byla prvním pokusem o validaci PET/CT skenu v restázování PMBCL po dokončení ICHT. Pozitivita PET definovaná na základě porovnání akumulace FDG v lymfomových ložiscích s vychytáváním v játrech (pětibodová Deauvillská škála) vyčlenila skupiny pacientů s vysokým a nízkým rizikem relapsu onemocnění [39]. Také navazující studie IELSG37 zahrnovala 530 pacientů léčených 6 cykly ICHT, s následným provedením finálního PET/CT s použitím Deauvillské škály. Pacienti, kteří dosáhli kompletní metabolické remise (Deauville 1–3), byli randomizováni do dvou ramen, do ramene s radioterapií mediastina v celkové dávce 30 Gy a do ramene k observaci. Přežití bez progresu po 30 měsících bylo 98,5 % v rameni s radioterapií a 96,2 % v rameni s observací. Pětileté celkové přežití bylo totožné, 99 % pro obě ramena [40]. Po podání R-CHOP dosahují i pacienti s hodnocením Deauville 3 více než 90 % dlouhodobé remise onemocnění i bez podání konsolidační radioterapie [41]. Pacienti, kteří však po podání ICHT nedosáhli dle finálního PET/CT vyšetření kompletní metabolické odpovědi (Deauville 4–5), mají riziko relapsu onemocnění vyšší. Vynechání konsolidační radioterapie je dle dostupných dat možné také u pacientů léčených intenzivnější ICHT. U pacientů s hodnocením finálního PET/CT Deauville 4–5 po podání DA-EPOCH-R nedošlo k progresi onemocnění i bez indikace konsolidační radioterapie [35]. V našich podmínkách tyto výsledky podporuje analýza pacientů s PMBCL zařazených do českého registru nehodginských lymfomů NiHiL, kde bylo analyzováno 230 pacientů léčených ICHT, především R-CHOP, popřípadě R-CHOEP (DA-EPOCH-R). Celkem 174 pacientů (75,7 %) dosáhlo PET negativní remise po podání ICHT, z nichž 68 pacientů (39,1 %) bylo indikováno ke konsolidační radioterapii, 106 pacientů bylo observováno. S mediánem sledo-

vání 6 let došlo ve skupině PET negativních pacientů k rozdílu v PFS 95 % u pacientů po RT vs. 85,3 % u observovaných pacientů, v OS však rozdíl nebyl (94,5 vs. 92,1 %). Tyto výsledky potvrdily možnost vynechání konsolidační radioterapie u pacientů s kompletní metabolickou remisí na PET/CT vyšetření [42].

3. CNS profylaxe

Pro postižení CNS u pacientů s PMBCL jsou dostupná pouze velmi limitovaná data a rizikové faktory spojené s postižením CNS nejsou jednoznačně definovány. Možnost využití prognostického skóru CNS IPI, který je využíván pro DLBCL, nebyla pro PMBCL validována [43]. Podle retrospektivních studií se vyskytuje CNS relaps u přibližně 2 % pacientů. Ve starší retrospektivní studii zahrnující 100 pacientů byl relaps v CNS potvrzen u 2 % pacientů léčených R-CHOP +/- RT a u 4,4 % léčených režimem CHOP +/- RT bez rituximabu [44]. U 564 pacientů léčených ICHT v éře rituximabu byla hodnocena incidence relapsu, vliv volené terapie první linie i prognostický faktor CNS IPI, běžně používaný ke stratifikaci rizika u DLBCL. Pouze 17 pacientům z 564 (3 %) byla podána CNS profylaxe. S mediánem sledování 55 měsíců byl CNS relaps prokázán u 8 pacientů a vždy se jednalo o izolovaný relaps v CNS. Kumulativní incidence CNS relapsu v průběhu 2 let byla 1,47 % a nebyla ovlivněna volbou režimu první linie (R-CHOP vs. DA-EPOCH-R). Vyšší riziko relapsu bylo u pacientů s postižením ledvin či nadledvin. Prognostický faktor CNS IPI byl prediktivním faktorem pro CNS relaps, avšak především z důvodu postižení ledvin či nadledvin jako položky při výpočtu tohoto prognostického faktoru [45]. Použití CNS profylaxe u pacientů s PMBCL není v současnosti plošně doporučováno. Diskutabilním je stále podání vysocedávkovaného methotrexátu jako profylaxe relapsu v CNS u velkobuněčných lymfomů obecně. Podle nejnovějších dat u rozsáhlé kohorty pacientů s vysoce rizikovým DLBCL a HGBL (high

grade B lymphoma) nebylo podání vysocedávkovaného methotrexátu asociováno s významnou redukcí rizika progresu onemocnění v CNS [46]

4. Terapie relabujícího/refrakterního onemocnění

V éře ICHT je úspěšnost léčby i přes agresivitu tohoto lymfomu vysoká, 5leté přežívání dosahuje až 80–90 %, nicméně u části pacientů dochází k časnému relapsu již do jednoho roku od ukončení terapie a prognóza těchto pacientů je špatná [31]. Relaps, pokud nastane, je většinou časný – do jednoho roku od ukončení terapie – a obvykle bývá v jiných, nezvyklých lokalitách jako v játrech, ledvinách či CNS [18]. Recidiva onemocnění po dosažení celkové remise onemocnění po první linii terapie je nižší než u DLBCL, což je pravděpodobně dáno také časnější diagnostikou PMBCL a mladším věkem pacientů. Ačkoliv je prognóza pacientů s časně relabovaným či refrakterním onemocněním špatná, celkové přežití pacientů zlepšují standardní záchranné režimy (R-EDHAP, R-ICE) následované ASCT, která je považována za standardní léčbu u relabujícího/refrakterního PMBCL [47]. Pro pacienty s refrakterním onemocněním nereagujícím na podání intenzivní terapie následované ASCT je další možností alogenní transplantace periferních kmenových buněk, která má kurativní potenciál, avšak s nezanedbatelným rizikem vysoké morbidit a mortality [48,49]. Významnou roli hraje také radioterapie, pokud nebyla indikována již v první linii léčby (tab. 2).

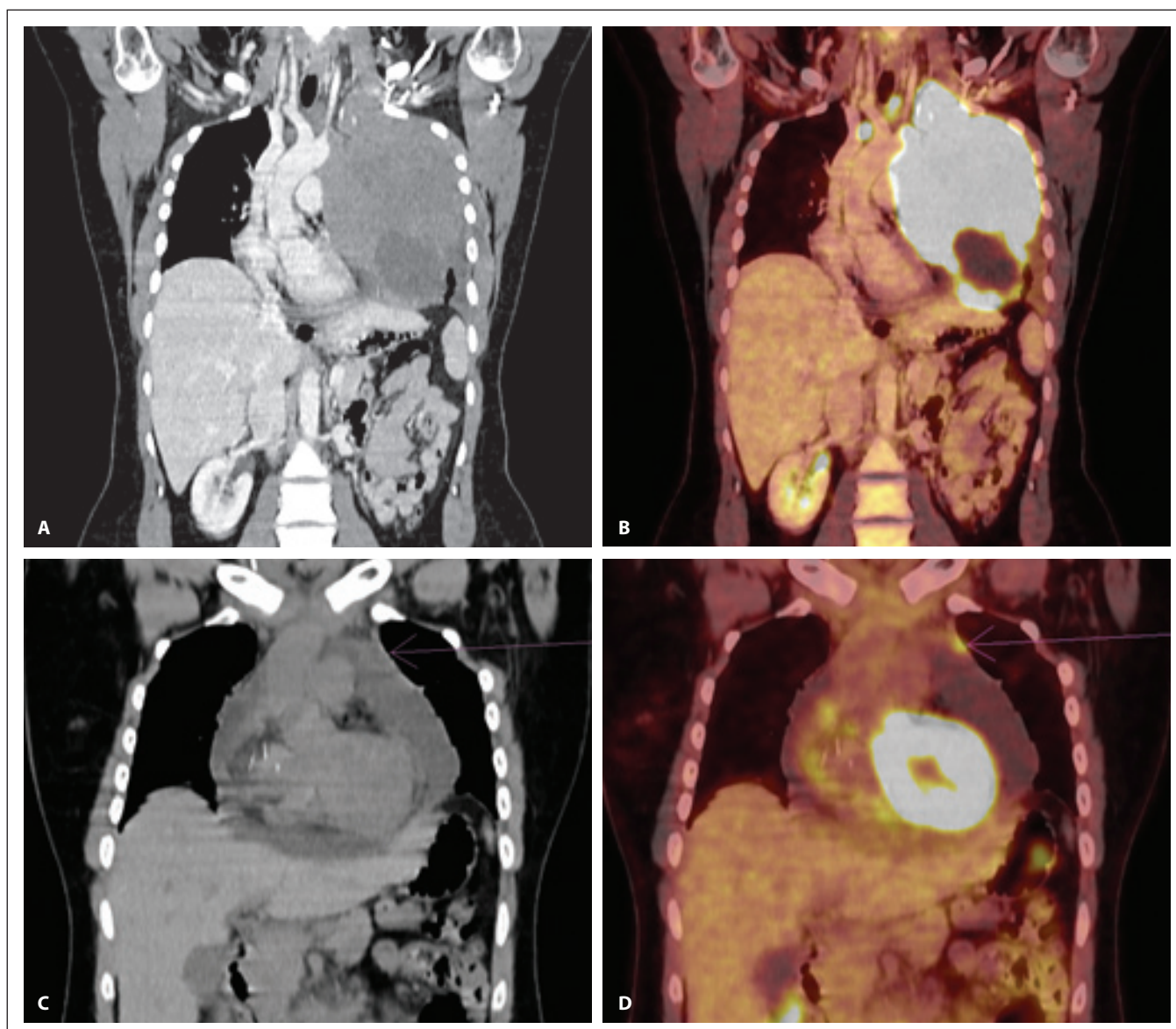
4.1. Kazuistika pacientky s R/R PMBCL léčené alogenní transplantací

V lednu 2017 byl 22leté pacientce diagnostikován PMBCL. Imunohistochemicky byla potvrzena pozitivita LCA, CD20, CD23, MUM1, bcl-2 i bcl-6, proliferativní aktivita dosahovala 80 %, c-myc bylo negativní. V bioptických vzorcích byly popsány morfoloogicky proužky nádorové tkáně tvořené středně velkými

Tab. 2. Přehled klinických studií hodnotících efektivitu terapeutických možností u refrakterního relabujícího PMBCL.

| studie | typ studie | terapie | n | ORR | CRR | PFS | OS |
|------------------------|--------------|---------------------------------|-----|--------|---------------|-------------|--------------------|
| KEYNOTE-013 [50] | prospektivní | pembrolizumab | 21 | 48% | 33% | 24m: 30 % | 24m: 87 % |
| KEYNOTE-170 [51] | prospektivní | pembrolizumab | 53 | 41,50% | 20,80% | 48m: 33 % | 48m: 45,3 % |
| Zinzani et al. [53] | prospektivní | brentuximab vedotin | 15 | 13,30% | 0 | – | – |
| CheckMate 436 [55] | prospektivní | nivolumab + brentuximab vedotin | 30 | 73% | 43% | – | – |
| ZUMA-1 [58] | prospektivní | CAR-T: axi-cel | 111 | 83% | 58% | 12,8m: NR | 24m: 50,5 % |
| TRANSCEND NHL 001 [56] | prospektivní | CAR-T: liso-cel | 256 | 73% | 53% | 12m: 44,1 % | 12m: 57,9 % |
| TRANSFORM [57] | prospektivní | CAR-T: liso-cel vs. SOC | 184 | – | 74 % vs. 43 % | – | 18m: 73 % vs. 54 % |

m – měsíce; n – počet; ORR – míra celkové odpovědi; CRR – míra kompletní odpovědi; OS – medián celkového přežití; PFS – medián přežití bez progresse; SOC – standardně používaná terapie



Obr. 3. Série zobrazovacích vyšetření při diagnóze, demonstrující velkou nádorovou masu v mediastinu a levém hemithoraxu, samotné CT (A), fúze PET/CT (B), po alogenní transplantaci kmenových buněk, samotné CT (C), fúze PET/CT s reziduální metabolicky aktivní tkání (šipka, D).

a velkými buňkami s objemnou cytoplazmou a ovoidními nukleoly. Stážovací PET/CT prokázalo akumulaci FDG v měkkotkáňové mase mediastina, zasahující do levého hemithoraxu o velikosti $14 \times 9 \times 20$ cm s SUV_{max} 26,0, komprimující cévní svazky, dále popsán vlevo *fluidothorax* (obr. 3A, B). Nemocná zahájila intenzivní ICHT tzv. sekvenčním protokolem, celkem podány 3 cykly R-PACEBO (rituximab, cyklofosfamid, adriablastina, etoposid, prednison), 1 cyklus R-IVAM (rituximab, cytarabin, etoposid, cyklofosfamid, metotrexát), 1 cyklus R-HAM (rituximab, cytarabin, adriablastina). Terapie sekvenčním protokolem byla doplněna ASCT. Den +100 bylo standardně provedeno restážovací PET/CT, hodnoceno jako PET pozitivní parciální remise (5 dle Deauvillské škály). Dle dostupných dat by časná *salvage* chemoterapie byla neúčelná, proto bylo rozhodnuto o radioterapii jako o jediné potenciálně kurativní možnosti. Vzhledem k věku, lokalizaci tumoru a riziku pozdních následků terapie byla po konzultaci s radiačním onkologem zvolena protonová radioterapie, v celkové dávce 50 Gy. Pro velice suspektní progresi onemocnění realizováno PET/CT časně po dokončení radioterapie, potvrzující progresi onemocnění mimo ozařované pole. Popsána částečná regrese měkkotkáňové masy, avšak popsána nová mnohočetná FDG avidní ložiska na pleuře. Provedena rebiopsie pod CT kontrolou a promptně zahájena intenzivní *salvage* terapie 3 cykly R-EDHAP. Pacientka indikována k alogenní transplantaci, v registru dárců nalezen nepříbuzenský dárc se shodou 10/10. Po přípravném režimu Flu+Mel (100) + TG provedena v červnu 2018 alogenní transplantace periferních kmenových buněk (aloTKB). Den +32 po aloTKB byla provedena kontrolní sternální punkce, potvrzen 100% chiméřismus dárcovského štěpu. Pacientka dále sledována v ambulantním režimu, klinicky stabilizována, bez známek reakce štěpu vůči hostiteli (GvHD), s postupnou redukcí imunosuprese cyklosporinu A. V den +100 po převodu štěpu bylo provedeno restážovací PET/CT, kde byla po-

psána akumulace glukózy při okraji zbytkové tkáně předního mediastina vlevo (Deauville 4), nicméně ve srovnání s předchozími snímky popsána jednoznačná regrese nálezu, reziduální nález v oblasti předního mediastina spíše nenádorové etiologie (protrahované poradiační změny) (obr. 3C, D). Potransplantační období nadále bez známek progresu onemocnění či projevů GvHD. Pacientka je aktuálně 63 měsíců v kompletní remisi. V současné době by v terapii této pacientky byl vzhledem k dostupnosti nových terapeutických možností pravděpodobně volen jiný postup (CAR-T terapie).

4.2. PD-1 inhibitory

Specifickými genetickými abnormalitami jsou u PMBCL, podobně jako u cHL, změny 9p24. Deregulace JAK-STAT dráhy, ke které tato změna vede, způsobuje nadměrnou expresi PDL1 a PDL2 receptoru. Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1. Možnost využití a efektivita pembrolizumabu byla hodnocena studií KEYNOTE-013 a KEYNOTE-170. Do studie KEYNOTE-013 byli zařazeni pacienti s R/R velkobuněčnými lymfomy, vč. 21 pacientů s R/R PMBCL a s mediánem 3 předchozích linií léčby. Celkové odpovědi na léčbu (ORR) dosáhlo 48 % pacientů, kompletní remise (CRR) pak 33 % (medián sledování 29 měsíců) [50]. Efektivitu a bezpečnost pembrolizumabu hodnotila také fáze 2 studie KEYNOTE-170 u 53 pacientů s R/R PMBCL, kteří nebyli vhodní k ASCT nebo u nich došlo po ASCT k progresi. Celkové odpovědi na léčbu (ORR) v této studii dosáhlo 41,5 % pacientů, 20,8 % kompletní remise a 20,8 % parciální remise. Medián PFS byl 4,3 měsíce a medián OS 22,3 měsíce. I po čtyřletém sledování dosahují výsledky terapie pembrolizumabem slibné efektivitě za současně přijatelné toxicity [51].

4.3. Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin, konjugát anti-CD30 monoklonální protilátky a účinného cytostatika schválený k terapii R/R cHL a ALCL, má potenciální využití v te-

rapii PMBCL. Expresí CD30 je u cca 80 % PMBCL prokázána, ale bývá nízká. Ve studii testující účinnost brentuximab vedotinu u 49 pacientů s relabujícími refrakterními B-nonhodgkinskými lymfomy, kam bylo zahrnuto také 6 pacientů s PMBCL, byla celková léčebná odpověď ORR pouze 17 %. Dle výsledků studie také nebyla prokázána korelace výsledků s kvantitativním hodnocením exprese CD30 na nádorových buňkách [52]. V další studii schválené Italian Lymphoma Foundation bylo dalších 15 pacientů léčeno samostatně podávaným brentuximab vedotinem s výsledkem celkové léčebné odpovědi ORR u 13,3 % pacientů, 2 pacienti dosáhli PR, 1 pacient SD a u 12 pacientů byla prokázána progresie choroby [53]. Výsledky studií hodnotící samostatné podávání BV nebyly příliš uspokojivé, proto bylo hodnoceno také podávání brentuximab vedotinu v kombinaci s ICHT. V jedné ze studií byl 29 neléčeným pacientům s CD30 pozitivními nonhodgkinskými lymfomy podán brentuximab vedotin v kombinaci s ICHT R-CHP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednison) s výsledkem 100 % celkové léčebné odpovědi, 86 % pacientů dosáhlo CR a 14 % pacientů PR, s 2letým PFS 85 % a OS 100 % [54]. Fáze 2 studie CheckMate 436 analyzovala podání kombinace brentuximab vedotinu a PD-1 inhibitoru nivolumabu u 30 pacientů s R/R PMBCL po podání více jak 2 linií léčby. Zařazení pacienti dostávali nivolumab v dávce 240 mg a BV v dávce 1,8 mg/kg každé 3 týdny do progresu nebo výskytu toxicity. V době sledování 11,1 měsíce bylo celkové přežití 73 %, s dosažením kompletní remise u 43 % pacientů [55].

4.4. CAR-T buněčná terapie

Nadějnou terapeutickou modalitou v současné době je CAR-T buněčná terapie, která významně změnila léčebný přístup k pacientům s relabujícími refrakterními nonhodgkinskými B-lymfomy. Pacienti s PMBCL byli také zařazení do registračních studií ZUMA-1 pro axikabtagen ciloleucel (axi-cel) a TRANSCEND NHL 001 pro lisokabtagen maraleucel (liso-cel). Do

studie JULIET pro tisagenlecleucel (tisa-cel) pacienti s PMBCL zařazení nebyli. Výsledky studie ZUMA-1 (axi-cel) s kohortou 111 pacientů převážně s R/R DLBCL, transformovaným folikulárním lymfomem (FL), a s 24 pacienty s diagnózou PMBCL ukázaly při mediánu sledování 63,1 měsíce celkovou odpověď (ORR) 83 %, 58 % pacientů dosáhlo CR. Studie TRANSCEND NHL 001 (liso-cel) hodnotila účinnost terapie u 256 pacientů, z nichž bylo 15 PMBCL, s celkovou odpovědí ORR 83 % a kompletními remisemi v 53 %. Příznivé výsledky liso-celu byly potvrzeny také ve studii TRANSFORM, která porovnávala podání liso-celu a standardní salvage chemoterapie (*standard of care* – SOC) ve druhé linii u pacientů s R/R NHL. Po 18 měsících bylo celkové přežití pacientů po podání liso-celu 73 %, zatímco u pacientů se SOC 54 % [56,57]. Z hlediska bezpečnostního profilu a toxicity byly nejčastější nežádoucími účinky syndrom z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome* – CRS) až u 93 % pacientů a neurologické potíže u 64 % pacientů ve studii ZUMA-1. Na základě výsledků těchto studií byl axi-cel a liso-cel schválen k terapii relabujících refrakterních velkobuněčných B-lymfomů vč. PMBCL. Již byly reportovány dlouhodobé výsledky léčby CAR-T lymfocyty ve studii ZUMA-1. Pětileté celkové přežití léčených pacientů dosáhlo 43 %. U pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, pak 64 %. Tato data prokazují dlouhodobou odpověď na léčbu u pacientů s refrakterními velkobuněčnými lymfomy [58].

4.5. Bispecifické protilátky

Kromě CAR-T terapie patří mezi nové imunoterapeutické přístupy v léčbě R/R nonhodgkinských lymfomů také bispecifické protilátky (*bispecific antibodies* – BsAbs). Mechanismus účinku bispecifických protilátek spočívá ve schopnosti vázat dva různé antigeny, CD3 na T-lymfocytech a CD19 nebo CD20 na maligních B-lymfocytech. Po navázání na antigen buňky imunitního systému a nádorové buňky současně dojde k rozpoznání nádorového antigenu a spuštění imunitní kaskády vedoucí k destrukci

nádorové buňky. Mezi protilátky cílené na CD20 antigen patří preparáty epcoritamab, glofitamab, odronextamab a mosunetuzumab. Recentní studie prokázaly účinnost bispecifických protilátek v terapii R/R nonhodgkinských lymfomů. Do kohort byli v menším počtu zařazení také pacienti s PMBCL, a bispecifické protilátky tak mají slibnou účinnost také u pacientů s PMBCL, ač současná data zatím nejsou dostatečná [59–61].

4.6. Kazuistika pacienta s R/R PMBCL po léčbě CAR-T buněčnou terapií

PMBCL byl u tohoto doposud zcela zdravého pacienta diagnostikován v lednu 2021 ve věku necelých 24 let. Vstupně šlo o klinické stadium IV, s rozsáhlou masou horního mediastina o velikosti 15 × 8 × 7 cm, útlakem horní duté žíly, lymfadenopatií axil, nadklíčků, plicních hilů, infiltrací plicí a jater. První linii chemoterapie zahájil dvěma cykly R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), po kterých došlo k progresi onemocnění se syndromem horní duté žíly. Druhá linie zahrnovala jeden cyklus chemoterapie R-ESHAP (rituximab, etoposid, methylprednisolon, cytosinarabinosid, cisplatin) a jeden cyklus R-ICE (rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid) s následným odběrem autologních periferních krvetvorných kmenových buněk pro ASCT. Tu však nebylo možné provést z důvodu další progresi onemocnění. Třetí linie léčby obsahovala nivolumab a brentuximab vedotin, opět však bez efektu.

Po 5 měsících od diagnózy a třech neúspěšných liniích intenzivní ICHT byl pacient indikován k léčbě CAR-T lymfocyty (axi-cel). Po odběru mononukleárních buněk byla jako překlenující léčba podána chemoterapie R-GemOx (rituximab, gemcitabin, oxaliplatin) a radioterapie mediastina v celkové dávce 35 Gy, na které došlo pouze ke stabilizaci onemocnění. Mezi projevy nemoci v této době patřily výrazné bolesti hrudníku (intenzita 6/10), subfebrilie, suchý kašel a nechutenství, celkový výkonnostní stav stupně 2 dle ECOG.

CAR-T terapie axi-cel byla podána v červenci 2021 po lymfodeplečním přípravném režimu FluCy (fludarabin, cyklofosfamid). CRS se objevil záhy poté, projevil se však pouze febriliemi (stupeň 1), které byly zvládnuty antipyretiky, nasazením empirické ATB léčby a jedné dávky tocilizumabu. Další potíže se již nevyklytly a pacient mohl být po 20 dnech propuštěn do ambulantní péče.

Následně došlo k pozvolnému, ale výraznému zlepšení stavu, zcela vymizely bolesti hrudníku a kašel, zlepšila se chuť jít, pacient přibral na váze, také výkonnostní stav se zlepšil na stupeň 1 dle ECOG. První restážovací PET/CT po 2 měsících ukázalo parciální regresi velikosti i metabolické aktivity lymfomových mas. Po 9 měsících od CAR-T bylo v březnu 2022 dosaženo kompletní metabolické remise s FDG neavidním reziduem.

Při poslední kontrole v listopadu 2023 (28 měsíců po podání CAR-T) je pacient ve výborném klinickém stavu, bez příznaků onemocnění, laboratorně v normě, výkonnostní stav 0 dle ECOG, trvá kompletní remise onemocnění. Po celou dobu sledování se neobjevily žádné infekční ani jiné komplikace.

ZÁVĚR

PMBCL je méně častý typ agresivního B buněčného lymfomu, postihující mladší populaci pacientů, častěji ženy. Pro volbu terapie je zásadní snaha o maximální efektivitu a zároveň redukci rizika dlouhodobé toxicity. V terapii první linie je v současné době používána standardní, na antracyklinech založená, ICHT (R-CHOP, u rizikových pacientů pak režim DA-EPOCH-R), následovaná ASCT či konsolidační radioterapií na reziduální nádorovou masu. Zásadní je využití zobrazovacího vyšetření FDG PET/CT ke zhodnocení léčebné odpovědi a indikaci konsolidační radioterapie. Vysoce dávkovaná intenzivní chemoterapie doplněná ASCT je standardní volbou terapie (SOC) relabujících či refrakterních PMBCL, lepší data ve srovnání se SOC však prokázala terapie CAR-T lymfocyty. Pro diagnózu PMBCL je však prozatím schvá-

leno podání axi-celu (Yescarta®) u R/R PMBCL ve třetí a další linii léčby. Nadějí pro pacienty je časně schválení použití liso-celu (Breyanzi®) v ČR s indikací ve 2. linii léčby. Také analýzy pro nové léčebné modality již přinesly limitovaná příznivá data, nicméně další prospektivní studie a delší doba sledování pacientů jsou nezbytné pro hodnocení jejich efektivity.

Literatura

- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117:5019–5032. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>.
- 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>.
- Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:318–327. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.009>.
- Addis BJ, Isaacson PG. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumour of probable thymic origin. *Histopathology*. 1986;10:379–390. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1986.tb02491.x>.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361–1392. <https://doi.org/10.1182/blood.V84.5.1361.1361>.
- Rüdiger T, Jaffe ES, Delsol G, et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ("grey zone" lymphoma). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1998;9(Suppl 5):S31–S38. https://doi.org/10.1093/annonc/9.suppl_5.s31.
- Higgins JP, Warnke RA. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:241–247. <https://doi.org/10.1093/ajcp/112.2.241>.
- Dorfman DM, Shahsafaei A, Alonso MA. Utility of CD200 immunostaining in the diagnosis of primary mediastinal large B cell lymphoma: comparison with MAL, CD23, and other markers. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012;25:1637–1643. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.129>.
- Rodrig SJ, Savage KJ, LaCasce AS, et al. Expression of TRAF1 and nuclear c-Rel distinguishes primary mediastinal large cell lymphoma from other types of diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:106–112. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213334.40358.0e>.
- Kim H-J, Kim HK, Park G, et al. Comparative pathologic analysis of mediastinal B-cell lymphomas: selective expression of p63 but no GATA3 optimally differentiates primary mediastinal large B-cell lymphoma from classic Hodgkin lymphoma. *Diagn Pathol*. 2019;14:133. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0918-x>.
- Wang Y, Wenzl K, Manske MK, et al. Amplification of 9p24.1 in diffuse large B-cell lymphoma identifies a unique subset of cases that resemble primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2019;9:73. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0233-5>.
- Procházka V, Papajik T, Flodr P, et al. Programmed death-1 ligand is uniformly expressed on primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma cells with no influence on patient survival. *Blood*. 2012;120:2671. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.2671.2671>.
- Twa DDW, Chan FC, Ben-Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2014;123:2062–2065. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-535443>.
- Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:2659–2669. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-326538>.
- Noerenberg D, Briest F, Hennch C, et al. Genetic characterization of primary mediastinal B-cell lymphoma: pathogenesis and patient outcomes. *J Clin Oncol*. 2024;42:452–466. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01053>.
- Jacobson JO, Aisenberg AC, Lamarre L, et al. Mediastinal large cell lymphoma: An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer*. 1988;62:1893–1898. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19881101\)62:9<1893::AID-CNCR2820620904>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19881101)62:9<1893::AID-CNCR2820620904>3.0.CO;2-X).
- Zinzani PL, Bendandi M, Frezza G, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: clinical and therapeutic evaluation of 22 patients. *Leuk Lymphoma*. 1996;21:311–316. <https://doi.org/10.3109/10428199209067612>.
- Johnson PWM, Davies AJ. Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:349–358. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.349>.
- Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*. 2012;3:573–589. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0196-6>.
- Pugachev A, Ruan S, Carlin S, et al. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:545–553. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.009>.
- Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood*. 2015;125:33–39. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-575092>.
- Nagle SJ, Chong EA, Chekol S, et al. The role of FDG-PET imaging as a prognostic marker of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2015;4:7–15. <https://doi.org/10.1002/cam4.322>.
- Procházka V, Henzlová L, Buriánková E, et al. Prognostic impact of interim and final PET in primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with intensive etoposide-based therapy. *Blood*. 2014;124:1729. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.1729.1729>.
- Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126:950–956. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-616474>.
- Ceriani L, Martelli M, Conconi A, et al. Prognostic models for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma derived from 18-FDG PET/CT quantitative parameters in the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) 26 study. *Br J Haematol*. 2017;178:588–591. <https://doi.org/10.1111/bjh.14728>.
- Henzlová L, Koranda P, Procházka V, Papajik T, Zapletalová J. Využití interim 18F-FDG PET/CT pro prognostickou stratifikaci pacientů s primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem. *NuklMed*. 2017;6:22–27.
- Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1209. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3315-7>.
- van Velden FHP, Cheebsumon P, Yaqub M, et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1636–1647. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1845-6>.
- Ceriani L, Milan L, Martelli M, et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132:179–186. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-826958>.
- Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:2845–2853. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5246>.
- Rivas-Delgado A, Nadeu F, Andrade-Campos M, et al. Cell-free DNA for genomic analysis in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Diagnostics*. 2022;12:1575. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071575>.
- Camus V, Viennot M, Lévêque E, et al. Circulating tumor DNA in primary mediastinal large B-cell lymphoma versus classical Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2022;63:834–844. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.2010060>.
- Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer*. 2004;90:372–376. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601460>.
- Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 pre-

- vously untreated patients. *Haematologica*. 2002;87:1258–1264.
35. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-Rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368:1408–1416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214561>.
36. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017;179:739–747. <https://doi.org/10.1111/bjh.14951>.
37. Malenda A, Kołkowska-Leśniak A, Puła B, et al. Outcomes of treatment with dose-adjusted EPOCH-R or R-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2020;104:59–66. <https://doi.org/10.1111/ejh.13337>.
38. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in front-line management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol*. 2018;180:534–544. <https://doi.org/10.1111/bjh.15051>.
39. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:1769–1775. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.7524>.
40. Zucca E, Davies A, Kryachok I, et al. Observation vs. radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma patients with complete response to standard immunochemotherapy: The IELSG37 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:LBA7505–LBA7505. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA7505.
41. Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood*. 2020;136:2803–2811. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004296>.
42. Polgarova K, Janíková A, Belada D, et al. Survival of patients with primary mediastinal B-cell lymphoma treated by immunochemotherapy with or without radiotherapy. *Blood*. 2022;140:3831–3832. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163113>.
43. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, 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;34:3150–3156. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6520>.
44. Papageorgiou SG, Diamantopoulos P, Levidou G, et al. Isolated central nervous system relapses in primary mediastinal large B-cell lymphoma after CHOP-like chemotherapy with or without Rituximab. *Hematol Oncol*. 2013;31:10–17. <https://doi.org/10.1002/hon.2012>.
45. Vassilakopoulos TP, Panitsas F, Mellios Z, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Hematol Oncol*. 2023;41:97–107. <https://doi.org/10.1002/hon.3096>.
46. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, et al. High-dose methotrexate as CNS prophylaxis in high-risk aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41:5376–5387. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00365>.
47. 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;28:4184–4190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>.
48. Herrera AF, Chen L, Khajavian S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable remission in patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:2383–2387. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.041>.
49. Le Calvez B, Tessoulin B, Renaud L, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with primary mediastinal B cell lymphoma: a SFGM-TC and LYSA study. *Acta Oncol*. 2022;61:1332–1338. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2022.2130709>.
50. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37:3291–3299. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01389>.
51. Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood*. 2023;142:141–145. <https://doi.org/10.1182/blood.2022019340>.
52. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*. 2015;125:1394–1402. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-598763>.
53. Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. *Blood*. 2017;129:2328–2330. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764258>.
54. Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2020;106:1705–1713. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.238675>.
55. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II CheckMate 436 study. *J Clin Oncol*. 2019;37:3081–3089. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01492>.
56. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396:839–852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0).
57. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141:1675–1684. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018730>.
58. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141:2307–2315. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018893>.
59. Bock AM, Nowakowski GS, Wang Y. Bispecific antibodies for non-Hodgkin lymphoma treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23:155–170. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00925-1>.
60. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:1959–1970. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03175>.
61. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a novel, bispecific CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:2238–2247. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725>.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

VH – příprava rukopisu
 FF – příprava kazuistiky a revize textu
 LH, PF – příprava obrazových podkladů a revize textu
 VP – léčba pacientů, revize textu, závěrečná kontrola rukopisu

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno granty: MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892), IGA_LF_2024_001 a AZV NU21-03-00411.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 3. 5. 2024.

Přijato po recenzi dne: 4. 7. 2024.

*MUDr. Veronika Hanáčková
 Hemato-onkologická klinika
 LF UP a FN Olomouc
 Zdravotníků 248/7
 779 00 Olomouc
 e-mail: veronika.hanackova@fnol.cz*