

Změna standardu péče v 1. linii léčby DLBCL po 20 letech

Symposium Roche na kongresu Hematologie 2024 v lednu ukázalo, jak interpretovat výsledky studie POLARIX,^{1,2} a jak je využít v klinické praxi pro dosažení co největšího přínosu v 1. linii léčby pacientů s difuzním velkobuněčným B lymfomem (DLBCL). Polatuzumab vedotin je dnes na základě výsledků této studie v režimu s rituximabem a chemoterapií hrazen u pacientů s nepředlčeným DLBCL, vysokým rizikem definovaným jako skóre IPI 3–5 a výkonnostním stavem 0–2 dle ECOG. Podle prof. M. Trněného splňuje v ČR tato kritéria téměř 40 % nemocných s DLBCL.³

Výsledky studie POLARIX hodnotili doc. D. Belada z pohledu klinického hematologa a Mgr. A. Svobodník z pohledu odborníka na statistiku. Jak ukázali, prodloužení přežití bez progresce (PFS) při léčbě režimem Pola-R-CHP v porovnání s režimem R-CHOP prokázané v této studii je nejen statisticky, ale i klinicky významné. Poměr rizik (HR) PFS je přitom statistickým parametrem, který odráží celou dobu sledování. Ve studii POLARIX lze na základě HR 0,73 říct, že Pola-R-CHP zabrání progresi nebo úmrtí zhruba u čtvrtiny pacientů, u nichž by došlo k progresi nebo úmrtí při podávání režimu R-CHOP. Poměr rizik potřeby 2. linie léčby HR 0,66 pak lze interpretovat tak, že Pola-R-CHP snižuje riziko potřeby často nákladné 2. linie léčby DLBCL o 34 %, neboli, že režim Pola-R-CHP zabrání nutnosti 2. linie léčby u každého 3. pacienta, u něhož by byla nutná při režimu R-CHOP. Dosavadní nedosažení přínosu režimu s polatuzumab vedotinem z hlediska celkového přežití (OS) může být dáno designem studie, ve kterém bylo OS až na 4. místě mezi sledovanými parametry. Navíc je možné, že statisticky významného prodloužení OS bude dosaženo až po víceletém sledování, jako v některých jiných studiích. Prokázat významné prodloužení OS v 1. linii léčby je také čím dál obtížnější i díky rozšiřujícím se účinným terapeutickým možnostem v následujících liniích. Výsledky analýzy podskupin pacientů ve studii POLARIX je třeba z důvodu potenciálně malého počtu jedinců považovat pouze za trendy v porovnání s výsledky dosaženými u celkové populace. Přesto jsou úhradová kritéria umožňující léčbu DLBCL s polatuzumab vedotinem pouze pacientům s IPI 3–5 (u nichž bylo prokázáno 30% snížení rizika úmrtí nebo progresce onemocnění při podávání Pola-R-CHP v porovnání s R-CHOP) podle přednášejících pochopitelná.

Paní prim. V. Adámková prezentovala současný pohled na léčbu infekcí u hematologických pacientů. Ukázala jejich neuspokojivě vysokou incidenci i související mortalitu^{4,5} a poukázala na to, že profylaktické podávání imunoglobulinů a zejména antibiotik není vhodnou cestou k jejich snížení.⁶ Zatímco preventivní vakcinace hematologických nemocných, zejména proti chřipce a viru varicella zoster významně snižuje incidenci příslušných infekcí, podávání antibiotik tento efekt, zdá se, nemá a je spojeno s narušením střevního mikrobiomu.^{6,7} Dysregulace mikrobiomu vede k narušení imunitních funkcí organismu a je dnes spojována nejen se zvýšeným rizikem infekcí, ale zřejmě i zvýšeným rizikem samotného relapsu hematologického onemocnění.⁸ Tento fakt spolu se zjištěným častým výskytem dysregulace mikrobiomu u hematologických pacientů otevírá nadějnou cestu pro prevenci a terapii v hematologii, která je zatím v počátečních experimentálních fázích výzkumu.⁹

Terapie difuzního velkobuněčného B lymfomu v roce 2024 – kde jsme a jak dál?

Podle přednášky prof. MUDr. Marka Trněného, CSc.

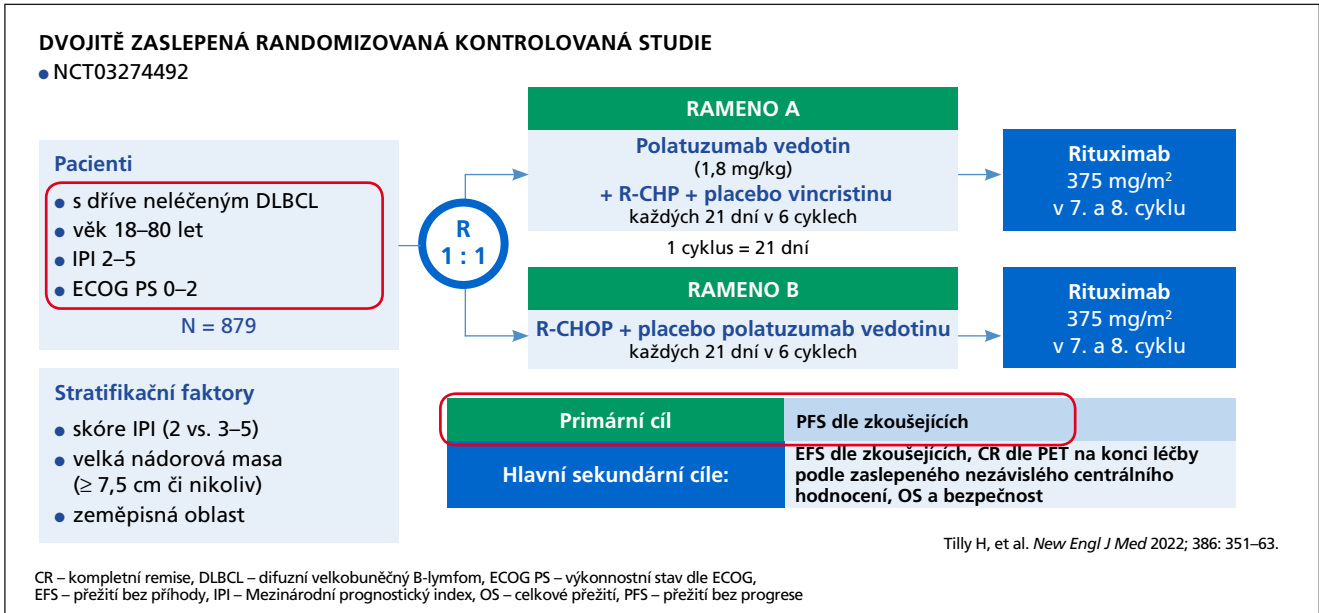
I. Interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Historie léčby difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL) začala na začátku 20. století v podobě radioterapie. V 60. letech pokračovala jako monochemoterapie (cyklofosamid, vincristin, vinblastin, bendamustin, adriamycin), v další etapě se od 70. let jednalo o kombinovanou chemoterapii CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon), kterou překonala až v roce 1993 kombinace rituximab + CHOP (R-CHOP). Od roku 2000 probíhala řada studií, které hledaly terapeutický postup dosahující lepších výsledků než R-CHOP. Průlom přinesla až studie POLARIX v roce 2021.

Tato dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie porovnávala režim R-CHOP se stejným režimem, ve

kterém byl vincristin nahrazen polatuzumab vedotinem (Pola-R-CHP) u pacientů s dříve neléčeným DLBCL ve věku 18–80 let, skóre IPI (Mezinárodní prognostický index) 2–5 a výkonnostním stavem (PS) dle ECOG 0–2.^{1,2} Primární cíl, prodloužení přežití bez progresce (PFS) při léčbě zahrnující polatuzumab vedotin, byl u celkové populace ve studii splněn: k 15. 7. 2022 byl poměr rizik (HR) 0,76, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,60–0,97 (obr. 1).²

Vyvstává otázka, pro které podskupiny pacientů je režim s polatuzumab vedotinem největším přínosem a jak jej zařadit do terapeutické strategie. Na ASH 2023 prezentovali čeští autoři výsledky analýzy podílu pacientů s DLBCL, u nichž by byla podle zařazovacích kritérií studie POLARIX vhodná léčba režimem s Pola-R-CHP. Za období 2010–2021 odpovídalo těmto kritériím, a také indikacím uvedeným v SPC polatuzumab vedotinu, 42 % pacientů z celkové kohorty 2 612 jedinců léčených R-CHOP, trochu přísnější česká úhradová kritéria splňovalo 38 %.³ V současné době se v 1. linii léčby pacientů s DLBCL volí po-



Obrázek 1: Design studie POLARIX¹

stup podle rizika (skóre IPI). U pacientů s nízkým rizikem (IPI 0–1) je možné použít R-CHOP s redukovanou dávkou, u pacientů se středním rizikem (IPI 2) se podává režim R-CHOP a u pacientů s vysokým rizikem (IPI 3–5) režim Pola-R-CHP. Tato strategie s sebou přináší řadu otázek, např. zda je opravdu založena na důkazech, jak interpretovat význam dělení DLBCL podle buněčného původu, jak zařadit molekulární klasifikaci, či jak postupovat u pacientů nevhodných k podávání režimů R-CHOP nebo Pola-R-CHP.

Interpretace a dopad výsledků studie POLARIX na algoritmus léčby DLBCL

Podle přednášky doc. MUDr. Davida Belady, Ph.D. FN Hradec králové – pohled klinika a Mgr. Adama Svobodníka, Ph.D. Farmakologický ústav LF MU Brno – pohled statistika

Jak správně interpretovat výsledky primárního cíle studie POLARIX?

Pohled klinika

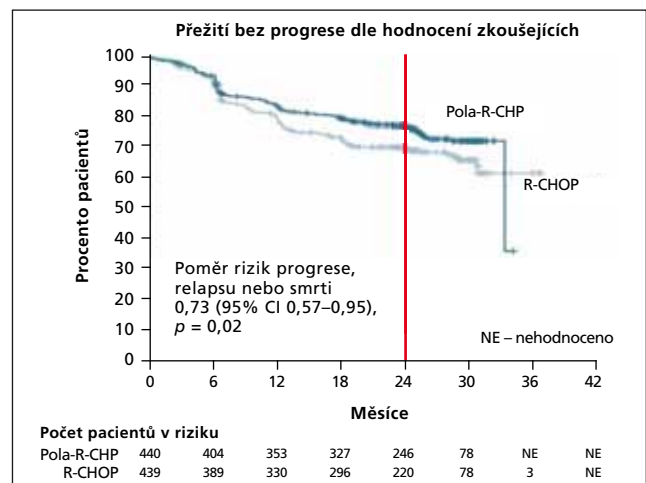
Primární cíl klinických studií fáze III volí zadavatel společně s odborníky a regulačními orgány a jeho dosažení je zcela zásadním výstupem každé studie. Ve studii POLARIX bylo toto první hledisko – dosažení primárního cíle – splněno. Druhým hlediskem je pak nejen jeho statistický, ale i klinický význam. A ten je v případě 27% redukce rizika selhání léčby 1. linie u nemocných

s DLBCL velmi zásadní. Nedosažení kompletní remise (CR) je u DLBCL považováno za selhání léčby a vyžaduje podání léčby 2. linie. U většiny nemocných představuje dnes léčba 2. linie aplikaci nákladné CAR-T terapie. Vzhledem k věkové hranici podání CAR-T terapie do 75 let jde zhruba o 60 % pacientů po časném selhání léčby 1. linie do 12 měsíců.

Pohled statistika

Křivky přežití (PFS) ukazují počet pacientů v čase, kteří jsou stále naživu bez progresu onemocnění (obr. 2).

Křivka znázorňující pacienty léčené režimem Pola-R-CHP klesá pozvolněji než křivka znázorňující pacienty



Obrázek 2: Analýza PFS jako primárního cíle studie POLARIX^{1,2}

s R-CHOP, což znamená nižší riziko progresu nebo úmrtí při léčbě s polatuzumab vedotinem. Existují 2 možnosti porovnání těchto křivek přežití. Jedním je poměr rizik (HR), který činil ve studii POLARIX u PFS 0,73, což znamená snížení rizika úmrtí nebo progresu onemocnění o 27 % při režimu s polatuzumab vedotinem. Druhou možností porovnání je podíl pacientů, kteří jsou v určitém časovém okamžiku po zahájení léčby stále naživu a bez progresu (obr. 2). Ve studii POLARIX bylo po 2 letech naživu bez progresu 76,7 % pacientů s Pola-R-CHP a 70,2 % pacientů s R-CHOP, což znamená absolutní rozdíl ve 2letém PFS 6,5 % ve prospěch režimu s polatuzumab vedotinem. Pro interpretaci dat je lepší používat HR, protože vyjadřuje poměr rizik u pacientů léčených účinnější a méně účinnou léčbou. HR reflektuje celou dobu sledování (studie) a předpokládá, že poměr rizik mezi účinnější a kontrolní léčbou je v celém časovém průběhu relativně konstantní, a s dobou sledování se mění jen velmi málo. Výsledky PFS ve studii POLARIX lze na základě HR interpretovat takto:

- Riziko progresu nebo úmrtí je při léčbě Pola-R-CHP o 27 % nižší než při léčbě R-CHOP.
- Pola-R-CHP snižuje riziko progresu nebo úmrtí o 27 % v porovnání s R-CHOP.
- Pola-R-CHP zabrání progresi nebo úmrtí zhruba u čtvrtiny (jednoho ze čtyř) pacientů, u nichž by došlo k progresi nebo úmrtí při podávání režimu R-CHOP.

Naopak PFS, vyjádřené jako podíl pacientů v určitém čase, přináší údaj, který se může v jiném časovém okamžiku (např. po 12 měsících či 36 měsících) více lišit.

Jak vnímáte výsledky sekundárního cíle studie POLARIX?

Pohled klinika

Významný rozdíl mezi terapeutickými rameny v sekundárním sledovaném parametru ve studii POLARIX – celkovém přežití (OS) – nebyl zatím zaznamenán.^{1,2} Prokázat významný rozdíl v OS v primární analýze studie s pacienty s DLBCL je velmi obtížné. Za posledních 20 let se to podařilo pouze 2x, poprvé v registrační studii po přidání rituximabu k CHOP v roce 2002. Řada dalších studií s novými molekulami či udržovací terapií významné prodloužení OS u DLBCL neprokázala. Příklady studií ECHELON-1 nebo REMoDL-B ukazují, že významný přínos na OS se může projevit i po několika letech a že je opravdu nutné vyčkat na výsledky delšího sledování nemocných. Výsledky OS navíc významně ovlivňuje léčba další linie. V případě DLBCL je k dispozici účinná léčba 2. linie, která stírá rozdíly v OS dosažené s různými režimy podávanými v 1. linii. Druhá studie, která v posledních 20 letech ukázala významné prodloužení

OS u pacientů s DLBCL, byla léčba axicabtagen ciloleucelem (CAR-T) ve 2. linii po relapsu nebo časném selhání předchozí terapie.

Pohled statistika

Design studie je připravován tak, aby se hodnocená léčba, pokud prokáže přínos, mohla dostat k pacientům v klinické praxi co nejdříve. To ovlivňuje i volbu cílů studie, na jejichž dosažení je poté studie designována. Jak ukazuje protokol studie POLARIX, OS bylo v pořadí důležitosti mezi cíli až na 4. místě po PFS, přežití bez příhody (EFS) a dosažení CR na konci léčby.¹ Pozdější pořadí cílového parametru snižuje pravděpodobnost, že bude vzhledem k designu studie tohoto cíle dosaženo.

Lze na základě výsledků studie POLARIX definovat podskupinu pacientů, která by mohla z nového standardu péče profitovat více než ostatní podskupiny?

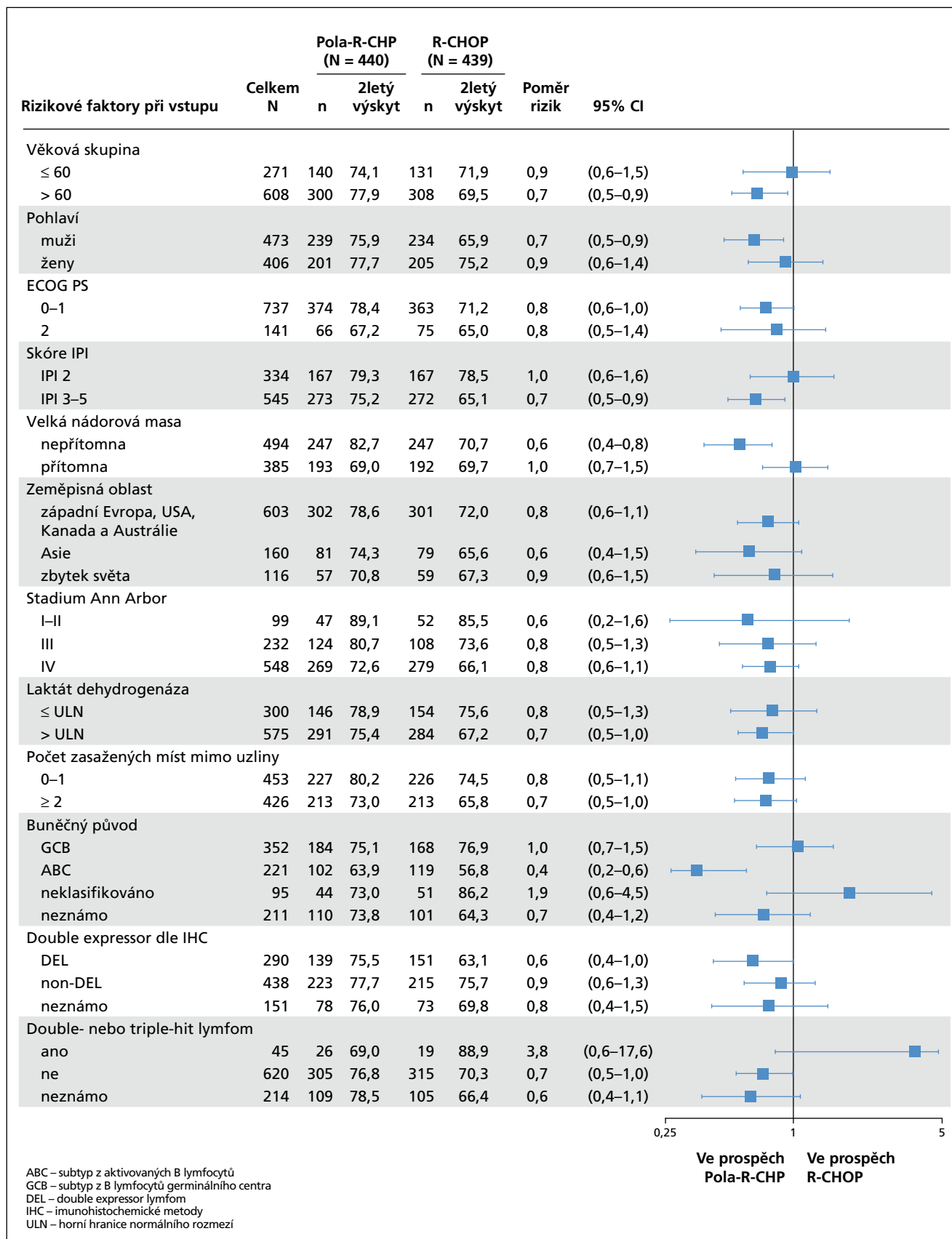
Pohled klinika

Úhradové omezení režimu Pola-R-CHP v ČR se jeví z klinického pohledu jako rozumné. Léčba Pola-R-CHP je hrazena u pacientů s vysokým rizikem (IPI 3–5), u nichž bylo v primární analýze studie POLARIX prokázáno ještě o něco vyšší snížení rizika úmrtí nebo progresu onemocnění v porovnání s R-CHOP než u celkové populace (cca o 30 %). Přestože studie nebyla designovaná na porovnání účinnosti u podskupin pacientů, je zřejmé, že pro nemocné s IPI 3–5 je režim Pola-R-CHP větším přínosem než u pacientů s IPI 2, což odpovídá úhradě léku.

Režim Pola-R-CHP také nemá být podáván u pacientů s ECOG PS > 2. V praxi se také nepoužívá u osob starších 80 let (popř. starších 75 let s významnými komorbiditami).

Pohled statistika

Zde je opět třeba připomenout, že studie nebyla designovaná na doložení přínosu léčby u jednotlivých podskupin pacientů. Daná podskupina pacientů může být příliš malá na to, aby měla studie dostatečnou sílu na prokázání většího nebo menšího přínosu léčby právě u této nepočetné podskupiny. Interpretace výsledků studie POLARIX u podskupin pacientů musí být tedy velmi obezřetná a je třeba je považovat spíše za trendy v porovnání s výsledky u celkové populace. Ve studii POLARIX tvořilo podskupinu s IPI 0–2 167 pacientů a podskupinu s IPI 3–5 372 pacientů. U podskupiny s nejvyšším rizikem (IPI 3–5) činil HR PSF 0,7 (95% CI 0,5–0,9) ve prospěch terapeutického ramene s polatuzumab vedotinem, což naznačuje větší terapeutický přínos Pola-R-CHP u této podskupiny než u celé hodnocené populace (obr. 3).^{1,2}

Obrázek 3: Analýza PFS u jednotlivých podskupin pacientů ze studie POLARIX¹

Jaký dopad na algoritmus léčby DLBCL lze očekávat při zařazení režimu Pola-R-CHP do 1. terapeutické linie?

Pohled klinika

Režim Pola-R-CHP snižuje u DLBCL potřebu 2. linie léčby o 34 %, což je klinicky velmi výrazné, zejména v kontextu toho, že 60 % z těchto pacientů by muselo dostat CAR-T terapii. To má své ekonomické, ale i medicínské konsekvence v podobě rizika krátkodobé i dlouhodobé toxicity. Používání režimu Pola-BR (polatuzumab, bendamustin, rituximab) se bude se zavedením Pola-R-CHP do 1. linie léčby DLBCL snižovat, a to i vzhledem k tomu, že podávání bendamustinu není vhodné před CAR-T terapií. Režim Pola-BR bude mít své postavení ve vyšších liniích léčby, po selhání CAR-T či bispecifických protilátek.

Pohled statistika

Stejnou metodikou jako PFS lze ze statistického pohledu hodnotit riziko, že bude u pacienta s DLBCL nutná 2. linie léčby. Poměr rizik potřeby 2. linie léčby ve studii POLARIX při podávání režimu Pola-R-CHP a R-CHOP je 0,66. To znamená, že Pola-R-CHP snižuje riziko potřeby 2. linie léčby DLBCL o 34 %, neboli, že režim Pola-R-CHP zabrání nutnosti 2. linie léčby u každého 3. pacienta, u něhož by byla nutná při režimu R-CHOP. Během 2 let byla 2. linie léčby nasazena u 17,1 % pacientů s Pola-R-CHP a u 24,4 % pacientů s R-CHOP.¹ Tento absolutní rozdíl lze interpretovat tak, že Pola-R-CHP zabrání nutnosti 2. linie léčby u 7 pacientů ze 100 navíc oproti režimu R-CHOP.

Diskuse

Diskuse se dotkla trendů pozorovaných ve studii POLARIX u podskupin s lymfomy z aktivovaných B lymfocytů (ABC subtyp), u nichž se jeví přínos Pola-R-CHP výrazně větší než u podskupiny s lymfomy vycházejícími z buněk germinálního centra (GCB subtyp), a dále u podskupiny bez velké nádorové masy, kde výsledky naznačují větší přínos Pola-R-CHP než u nemocných s velkou nádorovou masou. Jak uvedl doc. D. Belada, jde o pozorované trendy, které v současné době nemají dopad na klinickou praxi.

Infekce jako nejčastější komplikace léčby hematoonkologického pacienta

Podle přednášky MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Klinická mikrobiologie a ATB centrum 1. LF UK a VFN, Praha

Incidence a mortalita na infekce u hematoonkologických pacientů

Ačkoliv současná léčba hematoonkologických onemocnění zaznamenává velké pokroky, velká část pacientů

umírá na infekční komplikace. Možnosti jejich ovlivnění jsou přitom velmi omezené.

Většina infekcí u léčených hematoonkologických pacientů napříč diagnózami je bakteriálního původu.⁴ Incidence bakteriálních infekcí je u léčených hematologických pacientů 28 %. U některých onemocnění se významně uplatňují i virové infekce, které se průměrně vyskytují u 18 % léčených, méně často infekce mykotické (v 5 %).⁴ Z virových infekcí jde nejčastěji o respirační viry.⁴

Pokud se týká mortality na infekce u pacientů s hematoonkologickým onemocněním, pokles byl v posledních letech zaznamenán u non-Hodgkinských lymfomů, naopak stoupá u chronických leukemií a mnohočetného myelomu.⁵ U těchto diagnóz se dnes pacienti dožívají vyššího věku, přičemž mortalita na infekce u nich převažuje ve vyšších věkových skupinách. Rizikovým faktorem úmrtí na infekci je u hematoonkologických pacientů kromě vyššího věku také mužské pohlaví.⁵ Vývoj mortality na infekce u pacientů s hematoonkologickým onemocněním v čase (od roku 1982) dle pohlaví ukazuje setrvalý pokles u obou pohlaví u akutních leukemií, ale nárůst od roku 2002 u mužů s chronickou leukemií a u žen s mnohočetným myelomem.⁵

Vhodné intervence pro snížení výskytu infekcí v hematoonkologii

Tato data jsou důvodem snahy o zavedení intervencí na snížení výskytu infekcí u hematoonkologických pacientů. Možné intervence zahrnují profylaktické podávání imunoglobulinů, profylaktické podávání antibiotik nebo preventivní očkování. Systematický přehled a metaanalýza vyhledaných studií ukazují, že profylaktické podávání antibiotik u hematoonkologických pacientů není provázáno snížením incidence infekcí, profylaktické podávání imunoglobulinů vede k menšímu poklesu výskytu infekcí (HR = 0,70, 95% CI 0,54–0,96) a jako nejúčinnější se jeví preventivní očkování proti virovým infekcím, zejména varicella zoster (HR = 0,36, 95% CI 0,29–0,44) a virům chřipky (HR = 0,44, 95% CI 0,24–0,83).⁶

Profylaktické podávání antibiotik ani imunoglobulinů tedy není cestou, kterou bychom se, jak se zdá, při snižování výskytu infekcí u hematoonkologických nemocných měli vydat. Podávání antibiotik (nejen) u těchto nemocných má výrazný dopad na střevní mikrobiom. Střevní mikrobiom je zcela esenciální pro život člověka a formuje již od narození funkce imunitního systému. Nutné je tedy jeho řádné fungování. Doložena je jasná souvislost mezi narušeným složením mikrobiomu v důsledku podávání antibiotik, ale i nevhodné

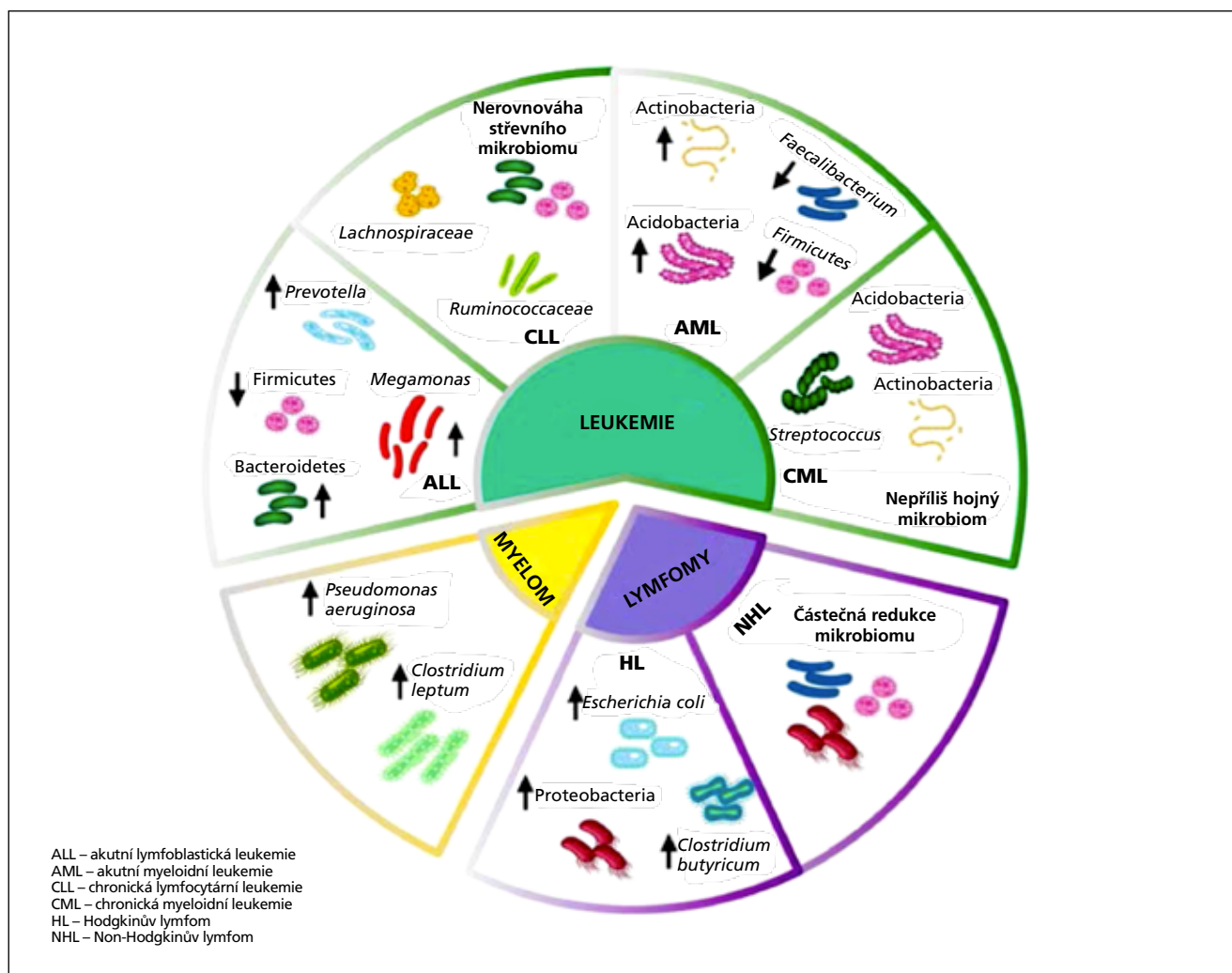
stravy a dalších zevních faktorů, a řadou onemocnění, jako je astma, diabetes 2. typu, obezita, z autoimunitních onemocnění např. roztroušená skleróza.⁷ Podávání antibiotik vede k potlačení protektivních bakterií ve střevním mikrobiomu a přerůstání např. kmenů *E. coli*. Tyto změny střevního mikrobiomu oslabují imunitní odpověď, což může souviset i se vznikem relapsu hematologického onemocnění. *E. coli* navíc produkuje kolicin, který má prokarcinogenní potenciál – štěpí DNA hostitelských buněk a navozuje tumorózní změny.⁷ U neléčených pacientů s DLBCL bylo prokázáno nezdravé složení střevního mikrobiomu (obr. 4) s výraznou převahou enterokoků a zejména *E. coli*.⁸ Toto zjištění je nadějí do budoucna nejen pro prevenci a léčbu infekcí, ale i samotného hematologického onemocnění. Dysregulace mikrobiomu je málo vyšetřovaný a podceňovaný stav, který nabízí prostor pro zlepšení prevence a léčby řady onemocnění včetně hematologických.⁹

Markery pro diagnostiku infekce při hematologické léčbě

Markery pro rychlou diagnostiku přítomnosti infekce a její etiologie u pacientů léčených pro hematologické malignity, které umožňují včasnou diagnostiku a léčbu dle bakteriálního/virového/mykotického původu, ukazuje tabulka.¹⁰ Nepatří mezi ně CRP, jehož izolované zvýšení není důvodem nasazení antibiotika. Vývoj uvedených markerů v čase může být ukazatelem účinnosti protinfekční léčby.

Závěr

Infekce je u imunokompromitovaných jedinců nejčastější příčinou morbidit a mortality. Využití běžných markerů zánětu (klinických i laboratorních) je u těchto pacientů omezené, což snižuje diagnostickou výtěžnost testů. Samotné zvýšení CRP není důvodem k nasazení antibiotik. Sekundární imunodeficiencie navozené např. podáváním antibiotik se velmi špatně diagnostikují. Čas-



Obrázek 4: Dysregulace střevního mikrobiomu u pacientů s hematologickým onemocněním

Tabulka Laboratorní vyšetření pro záchyt infekcí u pacientů s hematologickou léčbou.¹⁰

Cíl vyšetření	Laboratorní vyšetření	
Co nejčasnější identifikace zánětu	CD11b CD64 IL-6	presepsin prokalcitonin CRP
Odlišit neinfekční SIRS a sepsi	CD64 prokalcitonin ICIS skóre	presepsin CRP
Rozlišit etiologii zánětu (bakteriální/virová/mykotická/Gram+)	prokalcitonin HLA-DR	T regulační lymfocyty CRP
Průvodce antibiotickou terapií	prokalcitonin CD64 CRP	

to je zjištěna velká diskrepance mezi laboratorním nálezem a klinickými projevy, přičemž v klinickém obraze dominuje primární onemocnění. Je třeba mít na paměti, že imunointervenční terapie působí nespecificky, a kromě autoreaktivních či aloreaktivních lymfocytů potlačuje funkce dalších složek imunity. Dochází tak k utlumení fyziologických imunitních reakcí, které chrání lidský organismus před patogeny ze zevního prostředí a zajišťují odstraňování starých a poškozených buněk. Významnou roli ve funkci imunitního systému hraje mikrobiom. Je proto nadějným cílem preventivních a terapeutických interven-

cí, které jsou v současné době ve fázích experimentálního výzkumu.

Diskuse

Komplexním řešením pro úpravu dysregulace střevního mikrobiomu nejsou podle názoru prim. V. Adámkové probiotika, z důvodu malé diverzity obsažených kmenů. Úprava střevního mikrobiomu, k jehož narušení dojde po 25. roce věku, je možná přirozeným způsobem. Mikrobiom se vyvíjí v prvních 25 letech života a důsledky nepříznivých zásahů v tomto období jsou prakticky nevratné.

(red)

Literatura

1. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27; 386(4): 351-363.
2. Herrera AF, Tracy S, Croft B, et al. Risk profiling of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by measuring circulating tumor DNA. *Blood Adv.* 2022 Mar 22; 6(6): 1651-1660.
3. Vodicka Janikova A, Belada D, et al. Do the Control Cohorts of Phase III Randomized Trials Reflect the Real-World Results of DLBCL Patients? *ASH 2023*, Abstrakt 4485.
4. Reynolds GK, Sim B, Spelman T, et al. Infections in haematology patients treated with CAR-T therapies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023 Dec; 192: 104134.
5. Yin X, Hu X, Tong H, You L. Trends in mortality from infection among patients with hematologic malignancies: differences according to hematologic malignancy subtype. *Ther Adv Chronic Dis.* 2023 Jun 21; 14: 20406223231173891.
6. Chai KL, Wong J, Weinkove R, et al. Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2023 Jan 10; 7(1): 20-31.
7. Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Paz-Cruz E, et al. Role of the gut microbiota in hematologic cancer. *Front Microbiol.* 2023 Aug 25; 14: 1185787.
8. Yuan L, Wang W, Zhang W, et al. Gut Microbiota in Untreated Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients. *Front Microbiol.* 2021 Apr 13; 12: 646361.
9. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol.* 2016 Jan 12; 6: 1543.
10. Brodská Lahoda H, Kohout P a kol. Laboratorní vyšetření v klinické praxi. Praha: Grada 2022: 400 s.