

STRATÉGIA LIEČBY MALÍGNÝCH LYMFÓMOV

Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov
Lymfómová skupina Slovenskej republiky

1. vydanie – január 2007

STRATÉGIA LIEČBY MALÍGNÝCH LYMFÓMOV

Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov
Lymfómová skupina Slovenskej republiky

1. vydanie – január 2007

Stratégie liečby malígnych lymfómov uvedené v tejto práci
sú príkladom, ako možno postupovať u chorých.

Autori však nenesú zodpovednosť za voľbu konkrétneho postupu
pri konkrétnom pacientovi. Za ten je v plnom rozsahu zodpovedný ošetrojúci lekár.

Platí to v plnom rozsahu aj pre dávkovanie jednotlivých liekov.

Stratégie sú tiež umiestnené na stránkach Lymfómovej skupiny Slovenskej republiky,
www.lymphoma.sk, kde môže prebiehať aj ich aktualizácia.

Táto publikácia bola vytlačená za láskavého príspevku
spoločnosti Roche Slovensko s.r.o.

OBSAH

ÚVOD	5
ZOZNAM SKRATIEK	6
VŠEOBECNÁ ČASŤ	7
I. NHL B-PÔVODU	11
Chronická lymfocytová leukémia B-pôvodu	11
Prolymfocytová leukémia B-pôvodu	15
Lymfoplazmocytový lymfóm	16
Splenický lymfóm z B-buniek marginálnej zóny	19
Vlasatobunková leukémia	21
Extranodálny lymfóm z B-buniek marginálnej zóny MALT-typu	23
MALT-lymfóm žalúdka	25
Nodálny lymfóm z B-buniek marginálnej zóny	27
Folikulový lymfóm	28
Lymfóm z plášťových buniek	33
Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu	34
Burkittov lymfóm	36
II. B-BUNKOVÉ LYMFOPROLIFERÁCIE S NEISTÝM MALÍGNYM POTENCIÁLOM	39
Lymfomatoidná granulomatóza	39
Postransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie	41
III. NHL T-PÔVODU	43
Lymfoblastový lymfóm T-pôvodu	43
Blastický lymfóm z NK-buniek	45
T-bunková prolymfocytová leukémia	46
T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov	47
Agresívna leukémia z NK-buniek	48
T-bunková leukémia/lymfóm dospelých	49
Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu	50
T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou	51
Hepatosplenický δ T-bunkový lymfóm	52
Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulitíde	53
Mycosis fungoides a Sézaryho syndróm	54
Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm	57
Periférny T-bunkový, bližšie nešpecifikovaný lymfóm	58
Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm	59
Anaplastický veľkobunkový lymfóm	60
IV. T-BUNKOVÉ LYMFOPROLIFERÁCIE S NEISTÝM MALÍGNYM POTENCIÁLOM	61
Lymfomatoidná papulóza	61
V. HODGKINOVE MALÍGNE LYMFÓMY	62
Hodgkinove lymfómy – klasický a nodulárny Hodgkinov lymfóm bohatý na lymfocyty	62
VI. PRÍLOHY	67
Príloha č. 1: vybrané štádiovacie systémy	67
Príloha č. 2: vybrané prognostické indexy	68
Príloha č. 3: vybrané liečebné schémy	69
Príloha č. 4: všeobecné zásady odberu, zasielania a spracovania materiálu na bioptické vyšetrenie	77
Príloha č. 5: definícia „involved field“ rádioterapie	79

Malígne lymfómy a lymfatické leukémie patria medzi zhubné nádorové ochorenia, ktorých incidencia sa v posledných dvoch-troch desaťročiach neustále zvyšuje, pričom vzostup úmrtnosti na tieto ochorenia je relatívne nižší, než je rast ich incidencie. Tieto nádory sú tak príkladom skupiny zhubných nádorových ochorení, pri ktorých sa lepším porozumením biológie nádorovej bunky a patogenézy nádoru podarilo zlepšiť jeho diagnostiku a typizáciu, čo bolo nevyhnutným predpokladom zlepšenia liečby a liečiteľnosti malígnych lymfómov. Malígne lymfómy tvoria skupinu približne 40 rôznych druhov nádorov, ktorých spojovacím článkom je ich lymfocytový pôvod.

Predložený materiál je spoločným kolektívnym dielom Lymfómovej skupiny Slovenskej republiky, ktorej ambíciou je o.i. vytvoriť návod na správnu diagnostiku a liečbu nádorových ochorení zo spektra malígnych lymfómov, a tento poskytnúť v prospech postihnutých pacientov všetkým zainteresovaným odborníkom v SR. Do predloženého materiálu sme zatiaľ zahrnuli prevažnú väčšinu zhubných lymfoproliferatívnych ochorení, s výnimkou nádorov plazmocytového pôvodu a akútnych lymfoblastových leukémií. Súčasne tento materiál nepovažujeme za „uzavretý“, ale naopak – za otvorený, ktorý Lymfómová skupina SR bude kontinuálne dopĺňať a upravovať v súlade s recentnými poznatkami a podľa prípadných návrhov či kritických doplnkov odbornej verejnosti.

Január 2007

Lukáš Plank a Andrej Vranovský,
zostavovatelia za Lymfómovú skupinu Slovenskej republiky

ZOZNAM SKRATIEK

V celom materiáli sa používa veľký počet skratiek. Viaceré z nich, najmä skratky názvov jednotlivých typov malígnych lymfómov, sú priebežne uvádzané v texte. Pre uľahčenie orientácie čitateľa tu uvádzame v abecednom poradí vybrané základné skratky použité v celom texte alebo jeho viacerých častiach:

BCR	-	B-bunkový receptor
ET	-	eradikačná liečba
FLIPI	-	medzinárodný prognostický indexfolikulového lymfómu
HA	-	hemolytická anémia
IPI	-	medzinárodný prognostický index
ITP	-	imúnna trombocytopenia
KR	-	kompletná remisia
LAP	-	lymfadenopatia
LDH	-	laktátová dehydrogenáza
LU	-	lymfatická uzlina
MALT	-	lymfatické tkanivo pridružené k sliznici
ML	-	malígny lymfóm
NHL	-	non-Hodgkinov lymfóm
NK	-	prirodzené zabíjačské bunky
PR	-	parciálna remisia
RT	-	rádioterapia
TCR	-	T-bunkový receptor

Malígne lymfómy (ML) sú zhubné nádorové ochorenia, ktoré vznikajú nádorovou klonálnou transformáciou buniek lymfocytového radu, a to buniek v rôznom štádiu vývoja lymfocytov, resp. ich diferenciácie. Aj preto ich rozdeľujeme na malígne lymfómy z prekursorových buniek (lymfoblastov), ktoré zodpovedajú včasným diferenciačným štádiám, a na malígne lymfómy zo „zrelých“ (periférnych) buniek, ktoré zodpovedajú lepšie diferencovaným bunkám lymfocytového radu. S tým súvisí zvláštnosť morfológického obrazu buniek malígneho lymfómu, v ktorom na rozdiel od iných zhubných nádorov zväčša chýbajú výraznejšie atypie či črty anaplázie nádorových buniek a individuálne bunky väčšiny malígnych lymfómov sú viac-menej morfológicky podobné ich fyziologickým náprotivkom.

Nádory z prekursorových buniek vznikajú obyčajne v lymfatickom, resp. krvotvornom orgáne, kde sa tieto bunky aj fyziologicky nachádzajú a rozmnožujú. Malígne lymfómy z periférnych buniek môžu primárne vznikáť buď v lymfatických uzlinách a ďalších orgánoch lymfoidného systému (tzv. primárne nodálne malígne lymfómy), alebo v iných tkanivách, ktoré obyčajne *de norma* lymfatické tkanivo neobsahujú (tzv. primárne extranodálne lymfómy). Z miesta primárneho vzniku sa väčšina malígnych lymfómov šíri preferenčne systémom histohomológnych metastáz, resp. diseminácie do ďalších orgánov lymfatického systému a krvotvorby, prípadne aj do iných non-hemopoetických tkanív a systémov. Naproti tomu mnohé primárne extranodálne lymfómy majú, prinajmenej v počiatočných štádiách ochorenia, tendenciu ostať lokalizované na mieste, resp. oblasť vzniku.

Malígne lymfómy sa môžu prejaviť ako „solídne“ nádory (lymfómy), alebo vo forme lymfocytovej leukémie, pri ktorej sú postihnuté tkanivá infiltrované skôr difúzne (napr. splenomegália). Obe formy, solídna aj leukemická, sa môžu prejaviť ako fázy ochorenia pri viacerých malígnych lymfómoch. Rozdiely medzi nimi, resp. rozdiely medzi solídnym malígnym lymfómom a zodpovedajúcou lymfocytovou leukémiou, sú pre veľkú biologickú podobnosť, ak nie totožnosť nádorových buniek považované za „umelé“, aj keď z hľadiska klinickej prezentácie je vyčleňovanie lymfocytových leukémií do samostatnej skupiny ochorení pochopiteľné.

Malígne lymfómy patria medzi onkologické ochorenia, incidencia ktorých v posledných dekádach stúpa, podľa posledných údajov dosahuje ročne 15 – 20 nových prípadov na 100 000 obyvateľov. Po pľúcnom karcinóme u žien a malígnom melanóme ide o skupinu zhubných nádorov s tretím najrýchlejšie stúpajúcim výskytom. Príčiny vzostupu incidence nie sú jednoznačne objasnené. Okrem pandémie AIDS sa najčastejšie spomína zvyšujúca sa chemizácia životného prostredia, táto hypotéza však nie je doteraz jednoznačne vedecky potvrdená.

Rizikovými faktormi vzniku malígnych lymfómov sú stavy primárnej alebo sekundárnej imunodeficiencie, ako napr. ataxia-teleangiektázia, Wiskott-Aldrichov syndróm, SCID, HIV infekcia, dlhodobá imunosupresívna liečba, atď. Ďalšími faktormi sú infekcie (*Helicobacter pylori*, HCV, chlamýdiové, boréliové a i.), expozícia napr. fenytoínu, herbicidom, rádiácii, atď. Napriek známym rizikovým faktorom nemáme dnes k dispozícii žiaden skríningový program alebo systém preventívnych vyšetrení okrem observácie osôb, ktoré sú exponované alebo trpia niektorým zo známych rizikových faktorov.

Malígne lymfómy sa klasifikujú podľa platnej klasifikácie lymfoproliferatívnych ochorení SZO z r. 2001. Na rozdiel od predošlých prístupov tento aktuálny klasifikačný systém rozdeľuje malígne lymfómy na podklade nielen morfológických a imunofenotypových znakov, ale zohľadňuje aj genetické a molekulovo-biologické parametre nádorových buniek a rovnako tiež klinické prejavy jednotlivých subtypov. V súlade s predošlými klasifikačnými prístupmi sa malígne lymfómy naďalej delia na Hodgkinove (*pozri tabuľku č. 1.a.*) a na non-Hodgkinove malígne lymfómy (ďalej NHL), pričom skupina NHL zahŕňa aj lymfocytové leukémie (*tabuľku č. 1.b.*). Na základe uvedenej klasifikácie sa určuje *typ* malígneho lymfómu („typizácia“), ktorý priamo či nepriamo definuje súčasne aj *stupeň malignity* malígneho lymfómu („grading“). Ďalším dôležitým parametrom nádorového ochorenia je určenie klinického štádia malígneho lymfómu, pri ktorom sa používa tzv. Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému, ktorá je uvedená v *tabuľke č. 2.*

Pre určenie biologickej povahy nádoru typu malígneho lymfómu a z klinického hľadiska je okrem doteraz uvedených faktorov *prognosticky* významné delenie na tzv. indolentné, agresívne a vysokoagresívne typy lymfómov, lebo neliečení pacienti s indolentnými malígnymi lymfómami prežívajú rádovo roky, s agresívnymi malígnymi lymfómami rádovo mesiace a s vysokoagresívnymi lymfómami, ak nie sú liečení, žijú rádovo len týždne. Všetky tieto prístupy majú súčasne povahu prediktívnych parametrov, keď umožňujú „predpovedať“ úspešnosť liečby.

Nádory z B-buniek

A. Nádory z prekurzorových B-buniek

A.1. prekurzorové B-lymfoblastové leukémie a lymfómy (ALL a lymfoblastóm B-radu)

B. Nádory zo zrelých (periférnych) B-buniek

* *prevažne disseminované a/alebo leukemické:*

B.1. B-CLL a malobunkový B-lymfocytový lymfóm

B.2. B-bunková prolymfocytová leukémia

B.3. lymfoplazmocytový lymfóm

B.4. splenický lymfóm z B-buniek marginálnej zóny

B.5. vlasatobunková leukémia

B.6. plazmocytový myelóm, solitárny kostný plazmocytóm a extraoseálny plazmocytóm

** *primárne extranodálne:*

B.7. extranodálny lymfóm z B-buniek marginálnej zóny MALT-typu

*** *prevažne nodálne nádory:*

B.8. nodálny lymfóm z B-buniek marginálnej zóny

B.9. folikulový lymfóm

B.10. lymfóm z plášťových buniek

B.11. difúzny veľkobunkový B-bunkový lymfóm

B.12. Burkittov lymfóm a leukémia z Burkittových buniek

C. B-bunkové proliferácie s neistým potenciálom malignity

C.1. lymfomatoidná granulomatóza

C.2. postransplantačné polymorfné lymfoproliferatívne ochorenie

Nádory z T- a NK-buniek

A. Nádory z prekurzorových T-buniek

A.1. prekurzorové T-lymfoblastové leukémie/lymfómy (ALL T-radu)

B. Nádory zo zrelých (periférnych) T-buniek

* *prevažne disseminované a/alebo leukemické:*

B.1. T-bunková prolymfocytová leukémia

B.2. T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov

B.3. agresívna leukémia z NK-buniek

B.4. lymfóm a leukémia dospelých T-pôvodu /ATLL/ (HTLV 1+)

** *primárne extranodálne:*

B.5. extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu

B.6. intestinálny T-bunkový lymfóm typu enteropatie

B.7. hepatosplenický $\gamma\delta$ T-bunkový lymfóm

B.8. subkutánný T-bunkový lymfóm podobný panniculitis

B.9. mycosis fungoides a Sézaryho syndróm

B.10. anaplastický veľkobunkový lymfóm, T- a 0-typu, primárny kožný typ

*** *prevažne nodálne nádory*

B.11. periférny T-bunkový ML, bez bližšej špecifikácie (NOS)

B.12. angioimunoblastový T-bunkový lymfóm

B.13. anaplastický veľkobunkový lymfóm T- a 0-typu, primárny systémový typ

C. B-bunkové proliferácie s neistým potenciálom malignity

C.1. lymfomatoidná papulóza

A. Nodulárny Hodgkinov lymfóm s prevahou lymfocytov

B. Klasické Hodgkinove lymfómy

- B.1. nodulárne-sklerotický klasický Hodgkinov lymfóm
- B.2. klasický Hodgkinov lymfóm s prevahou lymfocytov
- B.3. klasický Hodgkinov lymfóm so zmiešanou bunkovosťou
- B.4. klasický Hodgkinov lymfóm s úbytkom lymfocytov

Tabuľka č. 2. COTSWOLDSKÁ MODIFIKÁCIA ANN ARBOR ŠTÁDIOVACIEHO SYSTÉMU

Štádium

- I postihnutie jednej oblasti lymfatických uzlín
 - II postihnutie viacerých oblastí lymfatických uzlín na tej istej strane bránice
 - III postihnutie viacerých oblastí lymfatických uzlín na oboch stranách bránice
 - IV difúzne alebo viacpočetné postihnutie extranodálnych oblastí
 - E priame extranodálne rozšírenie z lymfatických uzlín alebo jedno izolované miesto extranodálnej choroby
 - A/B B-symptómy: teploty > 38 °C, profúzne nočné potenie, úbytok hmotnosti > 10 % v priebehu posledných 6 mesiacov
- bulky masa: maximálny priemer lymfatickej uzliny (paketu lymfatických uzlín, tumoru) > 10 cm

Pri určení štádia primárnych extranodálnych lymfómov gastrointestinálneho traktu sa môže používať tzv. Luganská modifikácia Ann Arbor systému, pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou B-pôvodu (B-CLL) štádiume bud' podľa Raia alebo Bineta. V prípade mnohopočetného myelómu sa štádium určuje podľa tzv. Durie-Salmonovho systému. Uvedené systémy sú uvedené v *prílohe č. 1*.

Samotné klinické štádium vo väčšine prípadov nie je dostatočným prognostickým ukazovateľom, preto pri stratifikácii pacientov využívame aj ďalšie parametre [napr. koncentráciu laktátdehydrogenázy (LDH) v sére, vek pacienta, celkovú výkonnosť, atď]. Na podklade prítomnosti či neprítomnosti týchto faktorov určujeme tzv. prognostické indexy alebo skóre. Najznámejším a najčastejšie používaným je tzv. medzinárodný prognostický index (IPI), používaný najmä pri agresívnych lymfómoch, ďalej tzv. medzinárodné prognostické skóre (IPS) pri Hodgkinovom lymfóme, medzinárodný prognostický index folikulového lymfómu (FLIPI), atď. Najviac používané prognostické indexy sú uvedené v *prílohe č. 2*.

Kľúčovým bodom diagnostiky malígneho lymfómu je bioptické vyšetrenie. Všeobecné zásady odberu, zasielania a spracovania materiálu na bioptické vyšetrenie sú uvedené v *prílohe č. 4*. Tieto zásady zahŕňajú konvenčné histopatologické a imunohistochemické metódy vyšetrenia biopticky extipovaného tkaniva, ako aj ďalšie metódy (prietokovo-cytometrické techniky, ako aj genetické a molekulo-biologické vyšetrenia). Vyšetrenia, ktoré je nevyhnutné vykonať pred začatím liečby malígneho nádoru, sú sumarizované v *tabuľke č. 3*. V *tabuľke č. 4* sú uvedené vyšetrenia, ktoré je nevyhnutné vykonať len pri niektorých typoch lymfómov, resp. za určitých špecifických podmienok. *Tabuľka č. 5* obsahuje štandardné kritériá hodnotenia liečebnej odpovede.

Tabuľka č. 3. OBLIGATÓRNE VYŠETRENIA PRED ZAČATÍM LIEČBY MALÍGNEHO NÁDORU

- vyšetrenie bioptického materiálu kvalifikovaným patológom – hematopatológom
- kompletná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie s dôrazom na oblasti lymfatických uzlín a slezinu
- kompletný krvný obraz
- biochémia: LDH, urea, kreatinín, kyselina močová, bilirubín, ALT, AST, ALP, GMT, glukóza, albumín, celkové bielkoviny, ionogram
- ELFO bielkovín a Ig kvantitatívne
- ORL vyšetrenie s nepriamou laryngoskopiou
- RTG snímka hrudníka
- CT vyšetrenie hrudníka, abdómenu a malej panvy
- HBsAg, antiHIV1, 2, RRR
- vyšetrenie krvnej skupiny
- vyšetrenie kostnej drene: aspirát + trepanobiopsia

Tabuľka č. 4. FAKULTATÍVNE VYŠETRENIA PRED ZAČATÍM LIEČBY MALÍGNEHO NÁDORU

- CT, MRI vyšetrenie hlavy (primárny lymfóm CNS alebo podozrenie na infiltráciu CNS)
- vyšetrenie cerebro-spinálneho moku (primárny lymfóm CNS alebo podozrenie na infiltráciu CNS)
- vyšetrenie očného pozadia pri podozrení na infiltráciu CNS
- EGD (ezofago-gastro-duodenoskopia) pri infiltrácii Waldeyerovho oblúku
- vyšetrenie GIT-u pri klinických symptómoch postihnutia zažívacieho traktu lymfómom
- RTG skeletu, event. gamagrafia skeletu pri podozrení na postih skeletu
- sérológia Borrelia burgdorferi pri MALT-lymfóme kože
- EKG, echo srdca pred plánovaným podávaním antracyklínov
- imunologické + cytogenetické vyšetrenie periférnej krvi/kostnej drene

Tabuľka č. 5. KRITÉRIÁ HODNOTENIA LIEČEBNEJ ODPOVEDE

kategória odpovede	fyzikálny nález	lymfatické uzliny	masy lymfatických uzlín	kostná dreň
KR	normálny	normálne	normálne	normálna
uKR	normálny	normálne	normálne	neurčitá
	normálny	normálne	≥ 75 % zmenšenie	normálna alebo neurčitá
PR	normálny	normálne	normálne	pozitívna
	normálny	≥ 50 % zmenšenie	≥ 50 % zmenšenie	nezávažná
	zmenšenie pečene/sleziny	≥ 50 % zmenšenie	≥ 50 % zmenšenie	nezávažná
relaps / progresia	zväčšenie pečene, sleziny, nové lokality	nové alebo zväčšenie	nové alebo zväčšenie	znovuobjavenie

Vysvetlivky: KR = kompletná remisia, uKR = nepotvrdená kompletná remisia, PR = parciálna remisia

CHRONICKÁ LYMFOCYTOVÁ LEUKÉMIA B-PÔVODU

DEFINÍCIA

Chronická lymfocytová leukémia B-pôvodu (ďalej B-CLL a malobunkový lymfocytový lymfóm) je nádor zložený z prevládajúcich malých monomorfných lymfocytov B-pôvodu a z menej početných primiešaných prolymfocytov a paraimmunoblastov. Morfológicky nádorové lymfocyty pripomínajú nestimulované lymfocyty primárnych lymfatických folikulov. Paraimmunoblasty a prolymfocyty predstavujú proliferujúce elementy nádoru, viditeľné najmä v tzv. pseudofolikulových rastových zónach. Pri B-CLL sú nádorové bunky prítomné v periférnej krvi, infiltrujú kostnú dreň a lymfatické uzliny, prípadne iné hemopoetické a non-hemopoetické orgány. Malobunkový lymfocytový lymfóm je neleukemickým nádorom.

KÓD ICD-O pre CLL M9823/36, pre malobunkový lymfocytový lymfóm M9670/36

incidencia	3 prípadov /100 000 obyvateľov
medián veku v čase diagnózy	65 rokov
pomer muži:ženy	2:1
bunkový pôvod	podtyp z postgerminálnych pamäťových B-buniek (s mutáciou Ig_{VH})
fenotyp	podtyp z pregerminálnych naivných B-buniek (bez mutácie Ig_{VH}) CD19+, CD23+, CD5+, CD20 (slabá), CD22 (slabá), CD79a+, CD43+, CD11c (slabá), slabá expresia sIgM +/-IgD, CD10-, cyclín D1-, CD79b-, FMC7-
genetika	- mutačný stav Ig génu variabilnej časti ťažkého reťazca (VH) mutácia génu v 50 – 60 % bez mutácie génu V_H v 40 – 50 % - cytogenetika FISH v 80 % zmeny delécia 13q14 v 50 % – priaznivá prognóza normálny karyotyp a trizómia 12 – intermediárne riziko delécia 17p a 11q – nepriaznivá prognóza
patogenéza	inhibícia apoptózy zvýšenou expresiou génu bcl-2
morfologické varianty	- typický - zmiešaný (prolymfocytový, 10 – 55 % prolymfocytov) - pleiomorfný (atypický) – atypické lymfocyty, ale < 10 % prolymfocytov

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Najčastejšia leukémia, tvorí 25 – 30 % všetkých leukémií dospelých a 90 % chronických lymfocytových leukémií v Európe a USA.

Symptomatológia

Zvyčajne prebieha roky bez príznakov, u mnohých pacientov je diagnostikovaná náhodne pri vyšetrení krvného obrazu.

Pre chronickú lymfocytovú leukémiu B-pôvodu je typická generalizovaná lymfadenopatia (nemusí byť prítomná v úvodných štádiách) – postihuje krčnú, axilárnu a inguinálnu oblasť, v pokročilých štádiách aj abdominálne uzliny. Postihnutie mediastína nie je typické. Masívne izolované zväčšenie lymfatických uzlín v ktorejkoľvek lokalite je podozrivé z transformácie do NHL vyššieho stupňa malignity. Splenomegália je prítomná u 50 % pacientov iniciálne, veľkosť často koreluje s pokročilosťou choroby. Niekedy je izolovaným klinickým prejavom aj bez lymfadenopatie (splenomegalická forma). Hepatomegália je zriedkavá.

V pokročilých štádiách bývajú známky extranodálnej infiltrácie – najmä v prostate a obličkách, kde býva asymptomatická; môžu sa objaviť B-príznaky a postupná kachektizácia.

Vzhľadom na kombinovaný imunodeficit (hypogamaglobulinémia; znížená funkcia všetkých T-lymfocytov – NK, LAK, ADCC; zníženie absolútneho počtu neutrofilov) je náchylnosť na bakteriálne infekcie, incidencia herpes zoster a herpes simplex okolo 30 %.

Anémia je častou komplikáciou, ktorá vzniká z viacerých príčin: 1) je spôsobená infiltráciou drene a zodpovedá pokročilosti ochorenia; 2) autoimúna hemolytická postihuje 10 – 25 % pacientov (B-CLL je najčastejšou príčinou sekundárnych hemolytických anémií); 3) na imúnnom podklade je tiež čistá aplázia erytrocytového radu (pure red cell aplázia) 6 % pacientov; 4) raritná anémia spôsobená infekciou parvovírusom B19. Trombocytopenia sa vyskytuje ako prejav zlyhania kostnej drene alebo ako autoimúna trombocytopenia, postihuje asi 2 % pacientov.

B-CLL sa môže transformovať do lymfómu vyššieho stupňa malignity [difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL) - Richterov syndróm] alebo do prolymfocytovej leukémie B-pôvodu (PLL), prípadne iných malígnych lymfómov (napr. Hodgkinove malígne lymfómy); v tejto skupine je pozorovaný vyšší výskyt solídnych nádorov.

DIAGNOSTIKA

Kritériom podľa IW CLL (International Workshop on CLL) je absolútny počet malých, zrelých, monomorfných lymfocytov viac ako $10 \times 10^9/l$ v periférnej krvi pretrvávajúci viac ako 1 mesiac a infiltrácia kostnej drene lymfocytmi viac ako 30 % – zo všetkých jadrových buniek [toto kritérium bolo diagnostické, kým nebola prítoková cytometria (FC) štandardnou diagnostickou metódou].

Podľa odporúčaní NCI Sponsored Working Group (NCI-SWG) na stanovenie diagnózy postačuje $5,0 \times 10^9/l$ malých zrelých B-lymfocytov v periférnej krvi, ak je ich imunofenotyp typický. Niektoré prípady s typickým imunofenotypom vykazujú morfológické varianty. Prítomnosť 10 – 55 % prolymfocytov v periférnej krvi nazývame B-CLL so zvýšeným počtom prolymfocytov (zmiešaná B-CLL/PLL). Prítomnosť atypických, veľkých lymfocytov a zriedkavo aj s naštípeným jadrom definuje pleiomorfný (atypický) variant B-CLL.

V ére prítokovej cytometrie nie je vyšetrenie kostnej drene nevyhnutné pre stanovenie diagnózy, ale histologický nález koreluje s pokročilosťou choroby a prináša prognostické informácie (nodulárna a interstiálna infiltrácia je vo včasných štádiách, difúzna infiltrácia sprevádza pokročilé štádiá a dreňová zlyhanie).

Základné vyšetrenia

Základné vyšetrenia, ako sú uvedené vo všeobecnej časti. CT vyšetrenie nie je podmienkou. Medzi štandardné vstupné testy patrí aj stanovenie počtu retikulocytov a Coombsov test.

Iniciálne vyšetrenie zahŕňa aj presné stanovenie v súčasnosti akceptovaných rizikových faktorov: genetické vyšetrenie mutačného stavu génov variabilnej časti ťažkých reťazcov imunoglobulínov (IgV_H) (v SR ešte zväčša nedostupné), cytogenetické/FISH vyšetrenie so zameraním na typické abnormality, imunohistochemické alebo FC vyšetrenie ZAP-70 („zeta associated protein“) a imunofenotypizácia periférnej krvi a/alebo kostnej drene so stanovením CD38.

Imunofenotyp lymfocytov periférnej krvi je integrovaný do diferenciálne diagnostického skórovacieho systému (Matutesová). B-CLL charakterizuje skóre 4 – 5.

Diferenciálne diagnostický skórovací systém podľa Matutesovej

marker	B-CLL	skóre	iná neoplázia	skóre
SIg	slabo	1	silne	0
CD5	+	1	- (okrem MCL)	0
CD23	+	1	-	0
CD79b/CD22	slabo	1	silne	0
FMC7	-	1	+	0
	skóre 4 – 5		skóre 0 – 2	

Bunky s typickou morfológiou a imunofenotypom CLL boli nájdené aj u zdravých ľudí, tieto prípady označujeme „monoklonálna lymfocytóza neurčeného významu“ (MLUS). Prípady spĺňajúce kritériá CLL – 0. štádium podľa Raia, s hemoglobínom nad 130 g/l, s lymfocytózou pod $30 \times 10^9/l$ a s „doubling time“ lymfocytov nad 12 mesiacov zodpovedajú tzv. tlejúcej CLL.

STAGING

Systém podľa Raia

štádium	kritérium	medián prežívania (roky)	riziko
0.	lymfocytóza perif. $10 \times 10^9/l$ dreň 30 %	> 10	nízke
I.	lymfocytóza + lymfadenopatia	8	stredné
II.	lymfocytóza + hepato/splenomagália	5	
III.	lymfocytóza + anémia (hemoglobín pod 110 g/l)	2	vysoké
IV.	lymfocytóza + trombocytopenia (pod $100 \times 10^9/l$)	< 2	

System podľa Bineta

stupeň	kritérium	medián prežívania (roky)	riziko
A	postihnutie < 3 oblastí lymfatických uzlín, hemoglobín > 100, trombocyty > 100x10 ⁹	12	nízke
B	postihnutie > 3 oblastí lymfatických uzlín, hemoglobín > 100, trombocyty > 100x10 ⁹	5	stredné
C	hemoglobín < 100 g/l, trombocyty < 100x10 ⁹	2	vysoké

Pozn.: Signifikantná lymfadenopatia znamená priemer lymfatických uzlín > 1 cm

Definícia oblastí v štádiovacom systéme podľa Bineta:

1. hlava, krk, Waldeyerov okruh (zväčšenie viac skupín lymfatických uzlín sa pokladá za jednu oblasť)
2. axily (postihnutie oboch axíl sa pokladá za jednu oblasť)
3. inguíny (postihnutie oboch inguin sa pokladá za jednu oblasť)
4. palpabilná slezina
5. palpabilná pečeň

INDIKÁCIE LIEČBY B-CLL (podľa NCI – SWG)

1.	neodkladne: Rai III a IV alebo Binet C
2.	pakety lymfatických uzlín nad 10 cm alebo splenomegália viac ako 6 cm pod rebrový oblúk
3.	B-príznaky
4.	rekurentné infekcie
5.	autoimúna hemolytická anémia alebo trombocytopenia nekontrolovateľná steroidmi
6.	„doubling-time“ lymfocytov pod 6 mesiacov alebo vzostup lymfocytózy o 50 % za dva mesiace

Pre výber liečebnej stratégie je rozhodujúci vek a výkonnostný stav pacientov, komorbidita, rizikové faktory a odpoveď na liečbu. Presná veková hranica delenia na mladších a starších nie je daná (65 rokov?, biologický vek?). Napriek známym rizikovým faktorom, nie sú zatiaľ štandardne akceptované pre začatie liečby – doteraz sa nepotvrdil benefit zo skorej indikácie chemoterapie (pred érou monoklonálnych protilátok)

I. línia

1. FluCy (fludarabín + cyklofosfamid) – predstavuje dnes najmä pre mladších pacientov zlatý štandard

V súčasnosti existuje v literatúre viacero alternatívnych schém (pozri príloha č. 3), vo veku nad 65 rokov redukuje dávky nasledovne (tzv. low-dose – Lenoci)

fludarabín 25 mg/m²/d, p.o., max 40 mg D1-4
CFA 150 mg/m²/d, p.o. D1-4
NC D 29

a, samozrejme, podľa funkcie obličiek – pri poklese klírensu kreatinínu pod 70 ml/min - redukcia ihneď o 50 %, kontraindikované podávanie pri poklese pod 30 ml/min. V prípade toxicity cyklus skrátiť na 3 dni a redukovať CFA.

2. Pri neakceptovateľnej toxicite môžeme podávať fludarabín v monoterapii (ako je uvedené v prílohe č. 3), hoci FluCy je účinnejšia kombinácia, ktorá dosahuje 30 – 40 % kompletných remisií, cca 90 % celkových odpovedí.

3. Del 17 a del 11

Iniciálne začneme FluCy s prísnyim monitoringom a pri neadekvátnej odpovedi na liečbu po 4. cykle je indikovaná zmena terapie – v 2. línii alemtuzumab, s individuálnym zvážením alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (príbuzenskej alebo nepríbuzenskej), prípadne zaradenie do klinickej štúdie.

4. Pri zlom výkonnostnom stave je alternatívou chlorambucil (Leukeran)

a/ cyklicky 6 – 10 mg/den, p.o., 10 dní v 28-dňových cykloch 6 – 12 mesiacov, alebo 0,7 mg/kg/d, 4 dni, 1x mesačne

b/ intermitentne 0,4 – 0,8 mg/kg, 1x za 14 dní

Cyklofosamid, COP, CHOP – nie sú účinnejšie ako chlorambucil.

II. Liečba refraktérnej choroby – rezistencia na FluCy

- alemtuzumab 30 mg/denne, 3x týždenne, 16 –18 týždňov, v SR 12 týždňov, i.v. alebo s.c.
- individuálne zváženie alogénnej transplantácie kostnej drene
- klinické štúdie

III. Liečba relapsu

1. ak pacient nedostal v 1. línii fludarabín, tak FluCy
2. < 6 mesiacov po fludarabínovom režime: alemtuzumab + individuálne zváženie alogénnej transplantácie kostnej drene
3. > 6 mesiacov po fludarabínovom režime:
opakovať režim na báze fludarabínu, prípadne v kombinácii s rituximabom
4. individuálne zváženie alogénnej transplantácie kostnej drene
5. paliácia – rádioterapia, polychemoterapeutický režim, vysokodávkované kortikosteroidy

HODNOTENIE ODPOVEDE (CHESON)

Kompletná remisia B-CLL (NCI-SWG) – trvanie > 2 mesiace všetkých podmienok:

1.	bez lymfadenopatie (fyzikálne a rádiograficky)
2.	bez hepatomegálie a splenomegálie
3.	bez konštitučných symptómov
4.	normálny krvný obraz - lymfocyty < $4,0 \times 10^9/l$ neutrofilý > $1,5 \times 10^9/l$ trombocyty > $100 \times 10^9/l$ hemoglobín > 110 g/l
5.	kostná dreň aspiračne a biopsky 2 mesiace po klinickej a laboratórnej kompletnej remisii musí byť normocelulárna, lymfocyty menej ako 30 % (zo všetkých jadrových buniek), bez lymfoidných nodulov; ak je hypocelulárna, zopakuje sa vyšetrenie o 4 týždne.

Kompletná remisia s lymfoidnými nodulami v kostnej dreni sa hodnotí ako nepotvrdená parciálna remisia.

Parciálna remisia B-CLL (NCI-SWG) – trvanie viac ako 2 mesiace kritérií 1 + 2 + 3 a aspoň jedno z kritérií A, B, C:

1.	>50 % pokles periférnej lymfocytózy
2.	>50 % zmenšenie lymfadenopatie
3.	>50 % zmenšenie heparu a lienu
A.	neutrofilý > $1,5 \times 10^9/l$ alebo vzostup o 50 %
B.	trombocyty > $100 \times 10^9/l$ alebo vzostup o 50 %
C.	hemoglobín > 110 g/l alebo vzostup o 50 %

PROLYMFOCYTOVÁ LEUKÉMIA B-PÔVODU

DEFINÍCIA

Prolymfocytová leukémia B-pôvodu (B-PLL) je nádor zložený z prevládajúcich prolymfocytov (tvoria viac než 55 % lymfoidných buniek), ktoré sa vyskytujú v periférnej krvi, infiltrátoch kostnej drene a ďalších orgánov (najmä sleziny).

KÓD ICD-O pre B-PLL M9833/36

incidencia	zriedkavý nádor (približne 1 % všetkých lymfocytových leukémií)
medián veku v čase diagnózy	70 rokov
pomer muži:ženy	1,6:1
bunkový pôvod	z periférnych bunkových lymfocytov „neznámeho“ pôvodu
fenotyp	CD19+ , CD20+, CD22+, CD79a+, CD79b+, FMC7+, silná expresia slgM +/- IgD, CD23- , CD5- (1/3 prípadov pozitívnych)
genetika	
- gény Ag receptorov:	Ig gény klonálne rearanžované, mutačný stav VH génov je neznámy
- cytogenetika	t (11;14)(q13;q32) v 20 % prípadov, možná zámena s blastoidným leukemickým variantom lymfómu z plášťových buniek
patogenéza	obvyčajne <i>de novo</i> leukémia alebo transformácia z CLL
priebeh	typický – obvyčajne agresívny alebo indolentný

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Extrémne zriedkavá leukémia, tvorí 1 % lymfoidných leukémií.

Symptomatológia

Typická je výrazná splenomegália bez periférnej lymfadenopatie. Zvyčajná je výrazná lymfocytóza cez $100 \times 10^9/l$. V 50 % prípadov je anémia a trombocytopenia. Občas sa zistí monoklonálna gamapatia IgM.

DIAGNOSTIKA

Kritériom je viac ako 55 % alebo viac ako $15 \times 10^9/l$ prolymfocytov v periférnej krvi. Sú to bunky strednej veľkosti, dvakrát väčšie ako lymfocyt, s okrúhlym jadrom, mierne kondenzovaným chromatinom, s výrazným centrálnym jadriekom a relatívne malým množstvom svetlobazofilnej cytoplazmy. Okrem okrúhlych jadier sa môžu vyskytnúť aj jadrá so zárezmi.

Kostná dreň je difúzne intertrabekulárne infiltrovaná rovnakými bunkami.

Diferenciálne diagnosticky je ťažké rozlišovať blastoidný variant lymfómu z plášťových buniek (MCL), splenický lymfóm marginálnej zóny (SLMZ), chronickú lymfocytovú leukémiu so zvýšeným počtom prolymfocytov (CLL/PL), prípadne aj variantnú vlasatobunkovú leukémiu (HCL).

STAGING

Nebol vypracovaný.

LIEČBA

Liečebné postupy, používané pri B-CLL, dosahujú pri prolymfocytovej leukémii B-pôvodu nižšie percento celkových odpovedí (COP 20 %, CHOP – 50 % ORR).

Fludarabín (štandardné dávky), kladirabín – sú opisované, hoci zriedka, aj kompletne remisie.

Splenektómia zlepšuje stav pacienta, ale neoddieli progresiu. Podobný efekt má rádioterapia sleziny.

Transplantácia kmeňových buniek (autológna alebo alogénna) je neštandardná, ale dosahuje kompletne remisie.

PROGNÓZA

Bežný agresívny podtyp má medián prežívania pod 1 rok, indolentný podtyp má medián prežívania viac ako 3 roky. Faktory zlej prognózy sú vek nad 67 rokov, hemoglobín pod $120,0 g/l$ a mutácia p53.

LYMFOPLAZMOCYTOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

Lymfoplazmocytový lymfóm (LPL) je nádor zložený z prevládajúcich malých lymfocytov B-pôvodu, s prímiesou zrelých plazmocytov a ojedinelých (imuno)blastov, pričom nádorové bunky exprimujú monotypický c-Ig. Najčastejšie postihuje lymfatické uzliny, kostnú dreň a slezinu.

KÓD ICD-O pre LPL M9671/36

incidencia	cca 3 prípadov/1 000 000 obyvateľov
medián veku v čase diagnózy	63 rokov
pomer muži:ženy	1,1:1
fenotyp	slg+, clg+ – zvyčajne triedy IgM (niekedy IgG, zriedka IgA; typicky IgD-), pozitívne B-asociované antigény (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+), CD5-, CD10-, CD23-, CD43+/-, CD138+
genetika	nie sú špecifické abnormality, t(9;14) (p13;q32) a rearanžovaný gén PAX-5 až v 50 % prípadov
patogenéza	predpokladaná asociácia s infekciou HCV
klinické podtypy	<u>Waldenströмова makroglobulinémia</u> (WM) – LPL s infiltráciou kostnej drene a paraproteínómiou IgM <u>choroba ťažkých reťazcov</u> γ (γ -HCD; Franklinova choroba) - tvorba ťažkých γ -reťazcov, na ktorých chýbajú väzobné miesta pre ľahké reťazce

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Lymfoplazmocytový lymfóm je sporadicky sa vyskytujúci B-NHL (tvorí cca 1,5 % hemoblastóz a 0,1 % všetkých malignít), ktorého nádorové elementy sú tvorené malými B-lymfocytmi, plazmocytovo diferencovanými lymfoidnými bunkami (lymfoplazmocytmi) a plazmocytmi, ktoré môžu mať PAS+ intranukleárne inklúzie (Dutcherove telieska) tvorené paraproteínom IgM. Je ochorením prevažne staršieho veku a jeho incidencia významne stúpa po 60. roku života.

LPL sa prejavuje lymfadenopatiou a infiltráciou kostnej drene u väčšiny chorých. Splenomegália je prítomná až u polovice a hepatomegália u jednej tretiny pacientov. Najčastejším príznakom je únava pri anémii a asi 50 % chorých má B-symptómy. Paraproteínémia sa vyskytuje u 29 – 50 % pacientov a je prevažne typu IgM.

Paraproteínémia IgM je syndróm sprevádzajúci niektoré B-NHL: lymfoplazmocytový lymfóm, chronickú lymfocytovú leukémiu, mnohopočetný myelóm a lymfómy marginálnej zóny. Môže sa vyskytovať aj pri MGUS (monoklonálna gamapatia nejasného významu). IgM-MGUS je definovaná 1/ asymptomatickou paraproteínómiou IgM < 30 g/l, 2/ hladinou hemoglobínu > 120 g/l a 3/ neprítomnosťou lymfómu a symptómov prisudzovaných paraproteínémii IgM.

Waldenströмова makroglobulinémia (WM) je definovaná prítomnosťou 1/ lymfoplazmocytového lymfómu infiltrujúceho kostnú dreň a 2/ paraproteínómiou IgM a nie je synonymom LPL. Paraproteínémia IgM môže spôsobovať *hyperviskózný syndróm* (u 10 - 30 % pacientov s touto paraproteínómiou) v dôsledku zvýšeného objemu plazmy (spravidla pri hodnotách paraproteínu > 30 g/l), ktorý sa najčastejšie prejavuje krvácaním zo slizníc nosa, ďasien a GIT-u. Medzi jeho ďalšie prejavy patria bolesti hlavy, hučanie v ušiach, závraty, poruchy sluchu a zraku a v ťažkých prípadoch srdcové zlyhanie, somnolencia, stupor a kóma. *Neuropatia* sa vyskytuje asi u 10 % chorých s paraproteínómiou IgM a je spôsobená antimyelínovou aktivitou paraproteínu. Prejavuje sa periférnou neuropatiou (pocit necitlivosti a brnenia, parestézia), nerovnováhou, ataxiou a slabosťou v svaloch dolných končatín. Paraproteín IgM môže mať charakter *protilátky rôznej špecificity* a spôsobovať trombocytopéniu, hemolytickú anémiu a *kryoglobulinémiu II. typu* (anti-IgG aktivita; zväčšovanie imunokomplexov pri nízkych teplotách spôsobuje vaskulitídu). Môže mať aj vlastnosti kryoglobulínu I. typu a precipitovať za nižších teplôt (< 20 % chorých s WM). Kryoprecipitácia závisí nielen od teploty, ale aj koncentrácie paraproteínu. Paraproteín môže vytvárať *depozitá v rôznych tkanivách* (napr. koža, sliznica čreva, glomeruly obličiek) a spôsobovať poruchy funkcie orgánov. Ľahké reťazce paraproteínu môžu tvoriť amyloidové hmoty (*AL-amyloid*).

V krvnom obraze je spravidla anémia a trombocytopénia, počet leukocytov nebýva zvýšený, nádorové bunky sú prítomné v periférnej krvi (leukemizácia). Pri paraproteínémii IgM je sedimentácia erytrocytov extrémne zvýšená a bývajú prítomné poruchy hemostázy komplexnej povahy (interferencia paraproteínu s membránovými receptormi trombocytov a plazmatickými zložkami hemostázy, pôsobenie paraproteínu ako inhibítora, trombocytopénia v dôsledku infiltrácie kostnej drene lymfómom i autoimunitnej povahy). Ľahké

reťazce v moči (Bence-Jonesova bielkovina) sa pri paraproteínemii nachádzajú u väčšiny chorých (až u 80 %). Poškodenie obličiek (depozitá paraproteínu v glomeruloch, ukladanie AL-amyloidu) je však ojedinelé.

DIAGNOSTIKA A STAGING

Štandardné vyšetrenia indikované pri malígnych lymfómoch, doplnené o vyšetrenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu, proteinúria/24 h), ELFO bielkovín, stanovenie Ig, imunoelektroforéza bielkovín, kvantitatívne stanovenie paraproteínu v sére a ľahkých reťazcov v moči, vyšetrenie očného pozadia a viskozity plazmy.

Staging ochorenia - Ann Arbor štádiovací systém.

PRIEBEH OCHORENIA A PROGNOZA

Lymfoplazmocytový lymfóm je doposiaľ nevyliciteľné ochorenie s indolentným priebehom. Medián prežívania je 5 rokov od stanovenia diagnózy, cca 20 % chorých preživa viac ako 10 rokov.

Rizikové faktory pre vznik ochorenia tvoria zvyšujúci sa vek, mužské pohlavie, biela rasa a prítomnosť MGUS (u cca 20 % pacientov progresia do LPL či mnohohočetného myelómu).

Negatívne prognostické znaky sú pokročilý vek, cytopénia v periférnej krvi, neuropatia a hmotnostný úbytok. Ochorenie sa môže transformovať do agresívneho B-NHL difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu – DLBCL).

Transformáciu lymfómu do DLBCL signalizuje rýchly rast nádorovej masy (zvýšenie hladiny β -2 mikroglobulínu a LDH), rozvoj bunkových symptómov a rozšírenie alebo zvýšenie počtu postihnutých miest. Transformáciu v bioptickom obraze nádoru signalizuje prítomnosť kohezívnych ložísk a pruhov blastov, ktoré majú vzhľad centroblastov, resp. imunoblastov, ale nie zvýšený počet disperzných blastov.

Po transformácii je prežívanie chorých spravidla kratšie ako 1 rok.

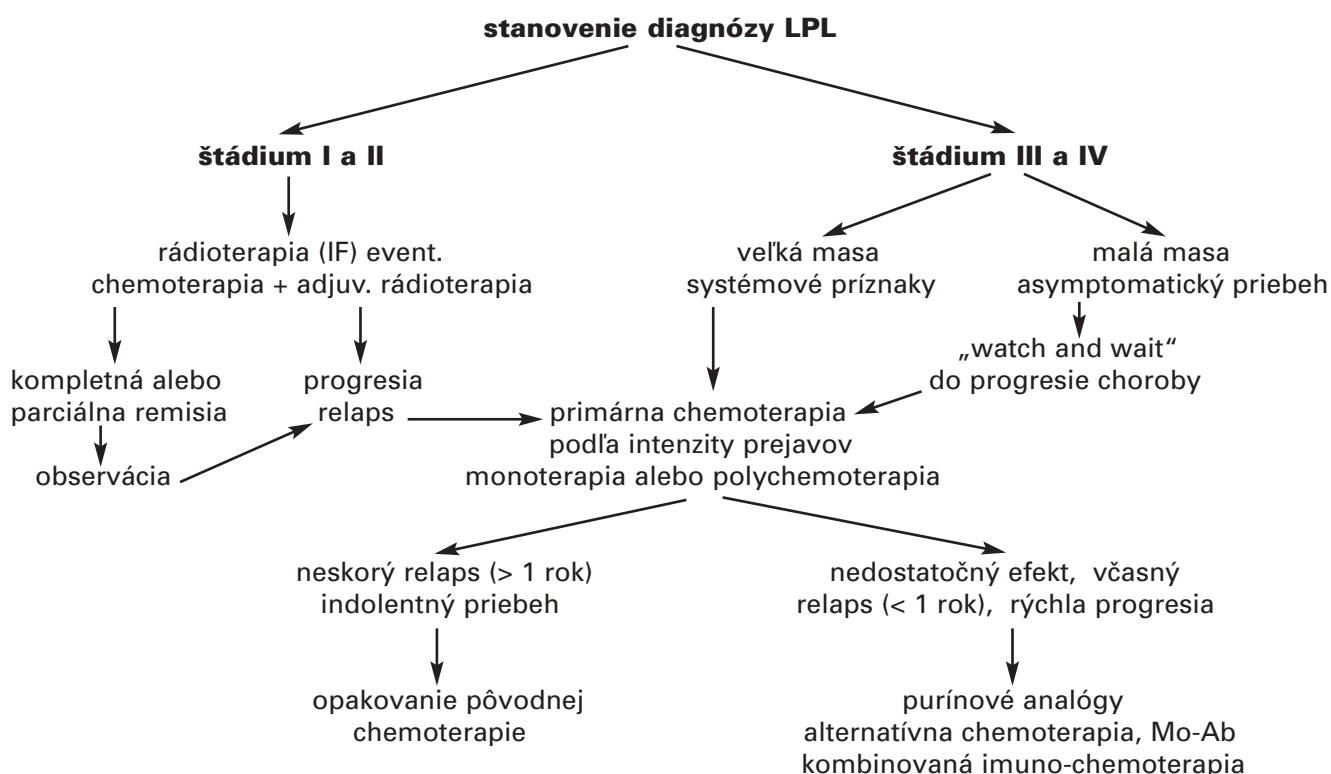
LIEČBA

Stratégia postupu musí byť zvolená s ohľadom na vek pacienta, jeho aktuálny zdravotný stav a povahu klinických prejavov choroby.

OBSERVÁCIA (watchful waiting)

Nebol zistený rozdiel v prežívaní medzi asymptomatickými pacientmi liečenými bezprostredne po stanovení diagnózy a tými, u ktorých sa liečba začala až v symptomatickom štádiu ochorenia. Parametre poukazujúce na progresiu ochorenia do symptomatického štádia: 1/ hemoglobulín < 115 g/l, 2/ β -2 mikroglobulín 3 mg/l a 3/ paraproteín IgM > 30 g/l.

Algoritmus terapie LPL



Alkylačné látky

Chlorambucil – kontinuálne 0,1 mg/kg/deň, p.o. (spravidla s následným znížením dávky po začatí liečby) alebo intermitentne 0,3 mg/kg/deň, p.o., v trvaní 7 dní každých 6 týždňov – rovnaký terapeutický efekt, účinok liečby sa prejavuje veľmi pomaly (až po 6 mesiacoch liečby)!

Cyklofosfamid, melfalán – sú rovnako efektívne.

Lieky sa podávajú do dosiahnutia fázy plató (maximálne zníženie prejavov ochorenia, ktoré sa v priebehu 3 mesiacov nemení) a potom sa liečba preruší (zníženie rizika komplikácií liečby – sekundárne malignity). Opakované začatie liečby pri progresii ochorenia.

Alkylačné látky v kombináciach – M-2 protokol (VBMCP), COP, melfalán + cyklofosfamid + prednizón – rýchlejšia cytoredukcia, celkový efekt je podobný monoterapii.

Purínové analógy

Fludarabín – v monoterapii alebo v kombinácii (napr. FluCy, rituximab/Flu).

Kladribín – v kontinuálnej infúzii 0,1 mg/kg/deň po 7 dní alebo s.c. v rovnakej dávke v trvaní 5 dní v mesačných intervaloch, alternatívou môže byť jeho podanie v infúzii v dávke 5,6 mg/m²/deň po dobu 2 h do centrálnej žily v trvaní 5 dní.

Kortikoidy

Efektívne v monoterapii i kombinovanej liečbe pri prejavoch autoimunity, pri kryoglobulinémii (ovplyvňujú vaskulitídu vyvolanú imunokomplexmi) a v prípadoch ťažkej pancytopenie, ktorá neumožňuje podať cytostatickú liečbu.

Monoklonálne protilátky

Rituximab nespôsobuje myelosupresiu a jeho účinok nie je ovplyvňovaný hladinou hemoglobínu alebo paraproteínu pred liečbou. Rádioimunoterapia sa môže zväžiť u chorých s menšou infiltráciou kostnej drene (< 25 %). Je efektívnejšia, ale myelosupresívna.

Interferón alfa

Je účinný v indukčnej i udržiavacej liečbe lymfoplazmocytového lymfómu, môže byť kombinovaný s chemoterapiou.

Vysokodávkovaná chemoterapia s autotransplantáciou krvotvorných kmeňových buniek

Môže byť metódou voľby u mladších pacientov. Liečba dosahuje vyšší počet kompletných remisí a pravdepodobne aj dlhšie prežitie.

Rádioterapia

Má kuratívny potenciál v lokalizovaných štádiách lymfoplazmocytového lymfómu. Je symptomatickou liečbou bulky masy a splenomegálie.

Splenektómia

Prichádza do úvahy pri excesívnej symptomatickej splenomegálii a hypersplenizme. Predpokladá sa, že slezina uľahčuje sekreciu IgM.

Plazmaferéza

Je indikovaná pri hyperviskóznom syndróme (80 % IgM je lokalizovaných intravaskulárne). Akútny hyperviskóznny syndróm sa rozvíja pri viskozite séra > 4. Aj malé zmenšenie plazmatického objemu významne redukuje viskozitu, pretože vzťah medzi viskozitou séra a hladinou IgM nie je lineárny (zníženie hladiny IgM o menej ako 20 % môže znížiť viskozitu o viac ako 50 %).

Talidomid, bortezomib

Potenciálne efektívne lieky v monoterapii i kombináciach (napr. s dexametazónom) u chorých refraktérnych na purínové analógy a rituximab.

Poznámka:

Začatie liečby Waldenströmovej makroglobulinémie môže byť spočiatku sprevádzané prechodným zvýšením hladiny IgM a viskozity séra v dôsledku uvoľnenia paraproteínu z rozpadnutých blastov („flare phenomenon“), ktoré nemusia znamenať zlyhanie liečby.

SPLENICKÝ LYMFÓM Z B-BUNIEK MARGINÁLNEJ ZÓNY

DEFINÍCIA

Splenický lymfóm z B-buniek marginálnej zóny (ďalej SLMZ) je malobunkový lymfóm B-pôvodu, ktorý vzniká nádorovou proliferáciou buniek marginálnej zóny splenického lymfatického folikulu. V tejto zóne prevládajú malé B-lymfocyty a prítomné sú ojedinelé disperzné blasty. V počiatočných fázach ochorenia vzniká topograficky typický postih bielej pulpy, neskôr sa infiltrácia rozširuje aj do červenej pulpy a stáva sa tak difúznou. Nádorové bunky môžu osídľovať regionálne hilové splenické lymfatické uzliny a šíriť sa ako tzv. vilózne lymfocyty aj do periférnej krvi.

KÓD ICD-O pre SLMZ M 9689/36

incidencia	2 – 3 % všetkých B-NHL
medián veku v čase diagnózy	65 rokov
pomer muži:ženy	1:1
fenotyp	CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, povrchový slgM+, slgD+ CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, cyklín D1-
genetika	reťazce IgR receptora sú rearanžované, diskutuje sa o význame porúch 7. chromozómu
patogenéza	neznáma, nejasný vzťah k lymfoplazmocytovému lymfómu
bunkový pôvod	postgerminálne B-bunky marginálnej zóny lymfatickej uzliny a sleziny
varianty	splenický LMZ splenický LMZ s vilóznymi lymfocytmi

PREJAVY A PRIEBEH

Najčastejšími a veľmi typickými príznakmi pri SLMZ sú splenomegália, lymfocytóza a u časti pacientov aj hemolytická anémia (HA) alebo imúnna trombocytopenia (ITP). Ochorenie môže byť najmä vo včasných fázach zistené náhodne, pri vyšetrení z inej príčiny, alebo pacient vyhľadá lekára pre subjektívne ťažkosti, ako sú abdominálny dyskomfort neurčité bolesti pod ľavým rebrovým oblúkom, únava, prejavy krvácania, zvýšené teploty. Zväčšenie periférnych lymfatických uzlín, prípadne lymfatických uzlín v iných lokalitách je pri SLMZ veľmi zriedkavé. Postihnutie iných parenchýmových orgánov ako slezina je taktiež veľmi zriedkavé. Ochorenie sa vyskytuje typicky u starších pacientov. Veľkobunková transformácia je zriedkavá.

Pri laboratórnom vyšetrení krvi zvyčajne nachádzame zvýšenú sedimentáciu, zvýšené hodnoty β -2 mikroglobulínu, lymfocytózu, anémiu (u časti pacientov sa dokáže hemolytická anémia a pozitívny Coombsov test), trombocytopeniu rôzneho stupňa, asi u 50 % pacientov monoklonálnu gamapatiu, zväčša typu IgM. U 95 % pacientov so SLMZ je v čase diagnózy prítomná infiltrácia kostnej drene, nezriedka s vyplavovaním atypických buniek do periférnej krvi. U pacientov so SLMZ s vilóznymi lymfocytmi nachádzame v periférnej krvi tzv. vlasaté lymfocyty. Niekedy majú vyplavované atypické lymfocyty skôr monocytoidný alebo plazmocytoidný charakter.

U pacientov s uvedenými príznakmi je vždy potrebné zvážiť splenektómiu. Tento výkon by sa nemal zbytočne odkladať. Splenektómia má pri tomto ochorení diagnostický a súčasne terapeutický význam. Po splenektómii sa zvyčajne upravujú hodnoty krvného obrazu, ustúpia subjektívne ťažkosti a väčšina pacientov si v nasledujúcom období pomerne dlho nevyžaduje žiadnu inú liečbu.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

TERAPIA

observácia (W&W)	asymptomatickí pacienti <u>ak je</u> → ľahká splenomegália → iba lymfocytóza <u>ak nie sú</u> → významné cytopénie → príznaky hyperviskózneho syndrómu pri IgM paparot. asi 20 - 25 % pacientov medián času do 1. liečby 3 roky
splenektómia indikácie výhody	symptomatickí pacienti → symptomatická splenomegália → cytopénia (najmä pri vývoji trombocytopenie indikovať výkon včas) → nejasná diagnóza • zlepšenie celkového stavu pacienta • úprava hematologických parametrov • diagnostický + terapeutický výkon asi 75 – 80 % pacientov u väčšiny pacientov následne len observácia, medián času do progresie 30 – 36 mesiacov
chemoterapia indikácie	→ symptomatickí pacienti, ak nie je možný operačný výkon → progresia po splenektómii (cytopénie, progresia infiltrácie kostnej drene, celkové príznaky, laktátová dehydrogenáza) → po splenektómii, ak sú prítomné rizikové faktory

Rizikové faktory

- zvýšené hodnoty LDH (ak príčinou nie je hemolýza)
- B-symptomatológia
- histologické známky transformácie do difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL), zvýšený počet veľkých buniek
- autoimúnne fenomény (hemolytická anémia, imúnna trombocytopenia, získané koagulopatie, pozitívny Coombsov test)

Chemoterapia

- chlorambucil, cyklofosfamid +/- prednizón, ak je hemolytická anémia alebo imúnna trombocytopenia
- fludarabín (ak nie sú autoimúnne fenomény)
- R-CVP
- R-CHOP, ak sú histologicky prítomné známky transformácie; pri progresii ochorenia, ak nemožno klinicky vylúčiť transformáciu do DLBCL (B-symptomatológia, rýchla progresia, zvýšené hodnoty LDH, diseminácia do nodálnych a extranodálnych oblastí).

VLASATOBUNKOVÁ LEUKÉMIA

DEFINÍCIA

Vlasatobunková leukémia (HCL) je nádor zložený z malých lymfoidných buniek B-pôvodu s hojnou cytoplazmou, ktorá vysiela „vlasom-podobné“ cytoplazmatické výbežky. Nádorové bunky proliferujú v kostnej dreni, ktorú infiltrujú (a v ktorej indukujú sekundárnu myelofibrózu), prenikajú do periférnej krvi a infiltrujú ďalšie orgány (najmä červenú pulpu sleziny).

KÓD ICD-O pre HCL M9940/36

incidencia	2,9 prípadov/1 000 000 obyvateľov
medián veku v čase diagnózy	55 rokov
pomer muži:ženy	5:1
bunkový pôvod	periférne B-bunky, zrejme B2-bunky (mutovaný stav Ig _{VH})
fenotyp	CD19+ , CD20+, CD22+, CD79a+, CD79b-, CD5-, CD10-, CD23-, slg+, CD11c+ (silne), CD25+ (silne), FMC7+, CD103+ v histologických rezoch DBA44+
genetika	
-gény Ag receptorov	gény ťažkých a ľahkých reťazcov Ig sú rearanžované,
-cytogenetika	gény variabilných častí Ig sú mutované, žiadna špecifická abnormalita nebola popísaná zvýšená expresia cyklínu D1, ale bez t(11;14) alebo bcl-1 rearanžovania
patogenéza	
morfologické varianty	- typický - variant s jadierkami (vHCL)
klinické podtypy	podľa morfologických variantov

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Zriedkavé ochorenie, tvorí 2 % lymfoidných leukémií.

Symptomatológia

Asi tretina až polovica prípadov je zachytená náhodne. Typická je splenomegália bez periférnej lymfadenopatie. Asi v jednej tretine prípadov sa CT vyšetrením zistí abdominálna alebo mediastinálna lymfadenopatia. V krvnom obraze je pancytopenia s malým množstvom neoplastických buniek. Infiltrovaná môže byť aj pečeň a koža.

DIAGNOSTIKA

Diagnostická triáda pozostáva z pancytopenie (50 %), splenomegálie (90 %) a cirkulujúcich vlasatých buniek. Vlasaté bunky sú malé až stredné lymfoidné bunky s oválnym alebo fazuľovitým jadrom, s homogénnym spongióznym chromatinom. Jadierka nie sú viditeľné, alebo sú nevýrazné. Cytoplazma je bohatá, svetlomodrá, s „vlasatými“ výbežkami. Tieto bunky sú cytochemicky silne pozitívne na kyslú fosfatázu s rezistenciou voči tartarátu (TRAP). Pre diagnózu nie je dôležitá kvantifikácia týchto buniek v periférnej krvi. Typická je cytopénia až pancytopenia, vždy je monocytopenia. Zriedkavo je prítomná leukocytóza. U 15 % pacientov sa vyskytujú autoimúne ochorenia - artritídy, artralgie a kožné nodulárne vaskulitické zmeny. Hladina imunoglobulínov je, na rozdiel od chronickej lymfocytovej leukémie, normálna. Aspirácia kostnej drene býva „suchá“. Pre diagnózu je zvyčajne potrebné trepanobiopsické vyšetrenie drene. V slezine je infiltrovaná červená pulpa, biela pulpa je typicky atrofická. Aktivita choroby koreluje s hladinou solubilného receptora IL-2.

HCL variant

Histológia kostnej drene a sleziny pripomína typickú vlasatobunkovú leukémiu, ale cirkulujúce lymfocyty s vilóznou cytoplazmou majú výrazné jadierka, čím pripomínajú prolymfocyty. Cytochemicky sú TRAP negatívne, imunofenotypizáciou sa zisťuje CD25-, CD103-. Lymfocytóza je zvyčajne nad $50 \times 10^9/l$. Monocytopenia nie je prítomná. Diferenciálnou diagnózou vylučovať splenický lymfóm marginálnej zóny a prolymfocytovú leukémiu B-pôvodu. Odpoveď na liečbu je zlá, medián prežívania je výrazne kratší ako pri typickej vlasatobunkovej leukémii.

STAGING

V minulosti systém podľa Jansenna, po zavedení modernej liečby sa už nepoužíva.

LIEČBA

Inkurabilné ochorenie, predčasná liečba nie je vhodná.

Indikácie liečby HCL

1.	hemoglobín	< 100,0 g/l
2.	neutrofily	< 1,0x10 ⁹ /l
3.	trombocyty	< 100x10 ⁹ /l
4.	systémové prejavy	

Konvenčná liečba používaná pri lymfómoch je neúspešná.

Splenektómia - indikácie: ruptúra sleziny

veľká slezina > 10 cm pod rebrovým oblúk s miernou infiltráciou drene

veľká slezina > 10 cm pod rebrovým oblúk s ťažkou cytopéniou

Interferón-alfa (3 x 10⁶ IU 3x týždenne) sa podáva len ako príprava na liečbu kladribínom pri výraznej neutropénii alebo trombocytopénii.

Kladribín (2-chlorodeoxyadenozín) je liekom voľby. Podáva sa jedna kúra

Leustatin - 0,1 mg/kg/deň, kont. i.v., inf. 7 dní

alebo Litak - 0,14 mg/kg/deň, s.c., bolus 5 dní

Kompletná remisia: a) normalizácia všetkých troch parametrov krvného obrazu (hemoglobín nad 120,0 g/l; ANC nad 1,5x10⁹/l; trombocyty nad 100x10⁹/l)
b) kostná dreň pod 5 % vlasatých buniek (?)

Parciálna remisia: normalizácia všetkých troch parametrov krvného obrazu

Liečba relapsu: kladribín
interferón-alfa
pentostatín (deoxycoformycín)
rituximab

PROGNÓZA

Inkurabilné ochorenie s možnosťou dlhého prežívania, medián presahuje 10 rokov. Viac ako polovica pacientov zomiera na príčiny nesúvisiace so základnou chorobou (kardiovaskulárne, nehematologické malignity).

EXTRANODÁLNY LYMFÓM Z B-BUNIEK MARGINÁLNEJ ZÓNY MALT-TYPU

DEFINÍCIA

Extranodálny lymfóm z B-buniek marginálnej zóny MALT-typu (ďalej MALT-lymfóm alebo maltóm) je nádor vznikajúci primárne extranodálne, a to v obyčajne sekundárne (v dôsledku zápalu alebo autoimúnneho ochorenia) vzniknutom lymfatickom tkanive v blízkosti sliznice alebo iných epitelových štruktúr. Nádorové bunky majú pôvod v marginálnej zóne lymfatického folikulu, majú obyčajne tzv. centrocytoidný alebo monocytoidný vzhľad, vykazujú črty plazmocytoidej a plazmocytovej diferenciácie, rozrušujú epitelové štruktúry (tzv. lymfoepitelové lézie), obsahujú malú prímes disperzných blastov a majú len lokálne obmedzenú schopnosť cirkulácie (tzv. homing efekt). Preto nádorové ochorenie býva, prinajmenej v počiatkových fázach, obmedzené na miesto vzniku, prípadne aj s postihnutím regionálnych lymfatických uzlín.

KÓD ICD-O pre MALT-lymfóm M9663/36

incidencia	8 % všetkých B-NHL, asi 50 % z nich sú MALT-lymfómy žalúdka
medián veku v čase diagnózy	61 rokov
pomer muži:ženy	1:1
fenotyp	CD20+, CD79a+, povrchový slgM+, slgD CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, cyklín D1-
genetika	trizómia 3 – v 60 % všetkých MALT-lymfómov t(11;18) – asi v 25 - 40 % MALT-lymfóm žalúdka, pľúc t(1;14) – len MALT-lymfóm žalúdka, zriedkavo
patogenéza	chronická antigénna stimulácia pri <u>chronickej infekcii</u> (<i>Helicobacter pylori</i> pozitívna gastritída, <i>Chlamydia psittaci</i>) alebo pri <u>autoimúnnom zápalovom</u> procese (Hashimotova tyreoiditída, Sjögrenov syndróm)
bunkový pôvod	postgerminálne B-bunky, bunky marginálnej zóny lymfatickej uzliny a sleziny

PREJAVY A PRIEBEH

Ide o špecifickú skupinu lymfómov, ktoré sa vyskytujú v rôznych extranodálnych lokalitách, predovšetkým v tkanivách, v ktorých sa fyziologicky lymfatické tkanivo nenachádza. Lymfatické tkanivo MALT-typu v týchto tkanivách vzniká v dôsledku chronickej infekcie (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni* a i.) alebo autoimúnneho procesu (Hashimotova tyreoiditída, myoepiteliálna sialoadenitída pri Sjögrenovom syndróme, folikulárna bronchitída). MALT-lymfóm žalúdka predstavuje biologicky, klinicky aj terapeuticky samostatnú podjednotku v rámci MALT-lymfómov a je preto uvádzaný samostatne. Príznaky pri MALT-lymfóme nie sú špecifické a závisia predovšetkým od postihnutej lokality/tkaniva.

lokalizácia	príznaky
žalúdok	nešpecifické dyspeptické ťažkosti pobolievanie v epigastriu, pocit plnosti, pyróza, nauzea
bronchy (BALT-lymfóm) črevo	kašeľ, niekedy ide o náhodný nález pri RTG vyšetrení pasážové ťažkosti pri obštrukcii, bolesti brucha, krvácanie do GIT-u, zriedkavo perforácia, chronické hnačky
extradurálna lokalizácia koža	miechová kompresia, poruchy citlivosti a hybnosti dolných končatín kožné lézie
konjunktíva, slzná žľaza, retrobulbálny priestor	tumor orbity
slinná žľaza štítna žľaza prsník pečeň	tumorózne zväčšenie

U pacientov s MALT-lymfómom, u ktorých nie sú histologicky prítomné známky transformácie do DLBCL, má ochorenie zväčša indolentný priebeh. U väčšiny pacientov (75 %) nachádzame v čase diagnózy lokalizované štádium ochorenia (I, II). U časti pacientov s generalizovaným ochorením je prítomné postihnutie viacerých MALT-lokalít (13 %), zriedkavejšie je prítomné viacnásobné nodálne postihnutie. Zdá sa, že prognóza pacientov s nodálnou formou diseminácie ochorenia je horšia ako u pacientov s postihnutím viacerých MALT-lokalít.

Rizikové faktory

- pokročilé štádium
- postihnutie viac ako jednej extranodálnej lokality
- prítomnosť nodálneho postihnutia, postihnutie kostnej drene
- >10 % veľkých buniek

Terapia

Štandardný terapeutický postup pri MALT-lymfómoch nie je presne definovaný. Spôsob liečby závisí od lokalizácie ochorenia, veku a celkového stavu pacienta. Pri rozhodovaní sa o liečbe treba vždy posúdiť závažnosť možnej chronickej toxicity, prípadne dlhodobých následkov daného liečebného postupu u pacienta (napr. rádioterapia na oblasť slinných žliaz, mastektómia pri postihnutí prsníka).

Liečebné modality

- chirurgický výkon (extirpácia, resekcia)
- rádioterapia
- chemoterapia
- imunoterapia

Tieto liečebné modality možno použiť sólo alebo vzájomne kombinovať. Veľmi dobré výsledky má použitie rádioterapie sólo na postihnutú oblasť, prípadne kombinácia chirurgického zákroku a lokálnej rádioterapie u pacientov s lokalizovaným ochorením. V prípade, že chirurgický výkon alebo lokálna rádioterapia by viedli k významnému funkčnému, prípadne kozmetickému poškodeniu u pacienta, a taktiež pri generalizovanej forme ochorenia, prichádza do úvahy chemoterapia.

Chemoterapia

- chlorambucil
- fludarabín
- rituximab
- CVP, R-CVP
- CHOP, R-CHOP pri vyššom zastúpení veľkých buniek, pri transformácii

MALT-LYMFÓM ŽALÚDKA

PREJAVY A PRIEBEH

Je to najčastejší typ MALT-lymfómu. Lymfatické tkanivo (MALT) sa za fyziologických podmienok v sliznici žalúdka nenachádza. Môže tu počas života vzniknúť ako následok chronickej infekcie *Helicobacter pylori* (HP). Bola dokázaná etiologická súvislosť medzi infekciou HP, chronickou HP-pozitívnou gastritídou a vznikom MALT-lymfómu žalúdka.

Príznaky ochorenia sú nešpecifické, najčastejšie sú to dyspeptické ťažkosti, pyróza, bolesť v epigastriu, nauzea, vracanie, úbytok hmotnosti, zriedkavo sa ochorenie prejaví krvácaním z horného GIT-u. Celkové príznaky ako potenie a subfebrilita sú už zvyčajne prejavmi pokročilého ochorenia, prípadne pri transformácii do agresívneho lymfómu. U väčšiny pacientov je ochorenie dlhodobo lokalizované len v žalúdku, prípadne sú postihnuté perigastrické lymfatické uzliny. Pre MALT-lymfóm žalúdka je typické multifokálne postihnutie žalúdka. Pri gastrofibroskopickom vyšetrení nachádzame zvyčajne obraz nešpecifickej gastritídy, ulcerácií, zriedkavo je prítomná tumorózna masa. Nezriedka je potrebná opakovaná biopsia prostredníctvom gastrofibroskopického vyšetrenia, kým sa definitívne potvrdí diagnóza MALT-lymfómu. Pri voľbe diagnostických a terapeutických postupov treba uprednostniť konzervatívne postupy. U pacientov s generalizovaným ochorením často nachádzame postihnutie aj iných extranodálnych lokalít.

STAGING

→ **gastrofibroskopické vyšetrenie** – histologický dôkaz ochorenia

- odber vzoriek z viacerých miest žalúdka
- dostatočne hlboko odobraté vzorky (prítomnosť agresívnej komponenty v hlbších vrstvách)
- histologický + mikrobiologický dôkaz *Helicobacter pylori*
- opakované biopsie, ak je popisovaná atypická lymfoproliferácia a súčasne HP+

→ **endosonografia žalúdka**

- posúdenie hĺbky infiltrácie steny žalúdka (riziko komplikácie, prognostický faktor z hľadiska odpovede na eradikačnú terapiu)
- postihnutie perigastrických lymfatických uzlín

→ ostatné vyšetrenia – ako je uvedené pri splenickom lymfóme z B-buniek marginálnej zóny

Pri lymfómoch gastrointestinálneho traktu sa používa Ann Arbor alebo Lugano štádiovací systém. Lugano systém lepšie zohľadňuje špecifickú lokalizáciu a spôsob šírenia lymfómov GIT-u.

Lugano staging systém

I	tumor lokalizovaný v žalúdku bez prerastania serózy - jedno primárne ložisko - mnohopočetné nesplývajúce ložiská
II	tumor lokalizovaný v žalúdku bez prerastania serózy + postihnutie regionálnych lymfatických uzlín - II1: lokálne lymfatické uzliny – perigastrické lymfatické uzliny - II2: vzdialené lymfatické uzliny - paraaortálne, parakaválne lymfatické uzliny
IIIE	prerastanie tumoru cez serózu, infiltrácia okolitých orgánov, tkanív (IIIE, II1E, II2E) perforácia, peritonitída pri perforácii
IV	diseminované extranodálne/nodálne postihnutie postihnutie žalúdka a súčasne postihnutie nadbráničných lymfatických uzlín
A	bez príznakov
B	výrazné nočné potenie teploty > 38 °C úbytok > 10 % telesnej hmotnosti za posledných 6 mesiacov

TERAPIA

eradikačná terapia (ET)	<ul style="list-style-type: none"> • liečba voľby u pacientov pozitívnym nálezom <i>Helicobacter pylori</i> (histologicky, kultivačne) • kontrolné gastrofibroskopické vyšetrenie + biopsia + odber na <i>Helicobacter pylori</i> o 3 mesiace po eradikačnej terapii • eradikácia <i>Helicobacter pylori</i> u 85 – 90 % pacientov • regresia lymfómových infiltrátov u 75 – 80 % pacientov, môže trvať aj 1 rok • 25 % pacientov je primárne refraktérnych na eradikačnú terapiu
rádioterapia (RT)	<p>indikovaná je, ak perzistuje lymfómová infiltrácia po eradikačnej terapii a ak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaznamenáme makroskopickú progresiu • má pacient subjektívne ťažkosti aj po eradikačnej terapii • je prítomná hlboká infiltrácia, prerastanie cez mukózu • prítomnosť t(11;18)
chirurgický výkon (resekcia)	<p>v prípade indikácie chirurgického výkonu sa odporúča totálna gastrektómia</p> <ul style="list-style-type: none"> • perforácia, krvácanie zo žalúdka pri hlbokej infiltrácii • refraktérne ochorenie na eradikačnú terapiu, rádio- alebo chemoterapiu
chemoterapia	<p>indikovaná je u pacientov s generalizovaným ochorením</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-chlorambucil/ cyklofosamid + eradikačná terapia • R-CVP • R-CHOP – ak je histologicky prítomný aj DLBCL

Terapeutické skupiny

HP+ MALT-lymfóm I. štádium	<p>eradikačná terapia, kontrolná gastrofibroskopia po 3 mesiacoch, ďalší postup podľa nálezu:</p> <p>→ ak HP-, negatívny makro- aj mikronález – observácia, gastrofibroskopia o 3 – 6 mesiacov</p> <p>→ ak HP+, negatívny makro- aj mikronález – 2. línia eradikačnej terapie</p> <p>→ ak HP-, perzistencia lymfómovej infiltrácie mikroskopicky – observácia alebo lokálna rádioterapia, ak je potrebné (indikácie na rádioterapiu)</p> <p>→ ak HP+, perzistencia lymfómovej infiltrácie mikroskopicky – 2. línia eradikačnej terapie a observácia alebo lokálne rádioterapia, ak je potrebné</p>
HP+ MALT-lymfóm II. štádium	<p>eradikačná terapia, kontrolná gastrofibroskopia po 3 mesiacoch</p> <p>- podľa nálezu ako pri I. štádiu</p> <p>kontrolná EUS alebo CT – stav perigastrických lymfatických uzlín</p> <p>→ ak perzistencia perigastrickej lymfadenopatie – lokálne rádioterapia na žalúdok + lymfatické uzliny 30 Gy</p> <p>→ ak regresia perigastrickej lymfadenopatie /vymiznutie – zvážiť len observáciu</p>
HP - nezávislý MALT-lymfóm	<p>lokálna rádioterapia na žalúdok + perigastrické lymfatické uzliny 30 Gy</p> <p>- HP negatívny MALT-lymfóm</p> <p>- pacienti refraktérni na eradikačnú terapiu (perzistencia /progresia makroskopickej lymfómovej infiltrácie po iníciaľnej eradikačnej terapii, ak nereagujú na ďalšiu líniu eradikačnej terapie)</p>
generalizovaný MALT-lymfóm žalúdka	<p>chemoterapia ± rádioterapia (na žalúdok, na oblasť bulky masy)</p> <p>- podľa odpovede na chemoterapiu</p> <p>R-cyklofosamid, chlorambucil + eradikačná terapia</p> <p>R-CVP</p> <p>R-CHOP</p>

Nepriaznivé prognostické faktory z hľadiska odpovede na eradikačnú terapiu

- neprítomnosť infekcie *Helicobacter pylori*
- hlboká infiltrácia žalúdočnej steny, prerastanie cez mukózu a nodálne postihnutie
- postihnutie proximálnej časti žalúdka
- nepoznaná prítomnosť agresívnej komponenty difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL) v hlbších vrstvách
- prítomnosť t(11;18) u asi 21 – 60 % pacientov

Asi 25 % pacientov je už iniciálne refraktérnych na eradikačnú terapiu, prípadne odpovedá len čiastočne a následne progreduje.

Kontrolné gastrofibroskopické vyšetrenie

- asi 3 mesiace po ukončení eradikačnej terapie (biopsia + odber na *Helicobacter pylori*)
- následne u observovaných pacientov gastrofibroskopické vyšetrenie každých 3 – 6 mesiacov podľa nálezu a klinického stavu
- vždy odber viacerých vzoriek z rôznych miest žalúdočnej sliznice [riziko reinfekcie *Helicobacter pylori*, progresie lymfómovej infiltrácie, transformácie do difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL)]

NODÁLNY LYMFÓM Z B-BUNIEK MARGINÁLNEJ ZÓNY

DEFINÍCIA

Nodálny lymfóm z B-buniek marginálnej zóny (ďalej NLMZ) je primárne nodálny (v lymfatických uzlinách vznikajúci) malígny lymfóm, ktorého bunky histogeneticky patria do skupiny B-buniek marginálnej zóny. Jeho morfológický obraz je veľmi podobný infiltrátu MALT-lymfómu - tvoria ho prevládajúce tzv. monocytoidné malé B-lymfocyty a ojedinelé disperzné blasty, pričom nádorové bunky majú tendenciu k plazmocytovej diferenciácii.

KÓD ICD-O pre NLMZ M9699/36

incidencia	1,8 % všetkých B-NHL
medián veku v čase diagnózy	> 60 rokov
pomer muži:ženy	1:1
fenotyp	CD19+, CD20+, CD 22+, CD79a+, povrchový IgM+, IgD+ CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, cyklín D1-
genetika	
patogenéza	
bunkový pôvod	postgerminálne B-bunky, bunky marginálnej zóny lymfatickej uzliny a sleziny

PREJAVY A PRIEBEH

Nodálna forma LMZ je pomerne zriedkavá. Prejavom ochorenia je periférna lymfadenopatia, najčastejšie v krčnej oblasti, v oblasti slinných žliaz, prípadne nachádzame generalizovanú lymfadenopatiu. Asi 55 % pacientov má v čase diagnózy prítomnú infiltráciu kostnej drene, leukemizácia ochorenia je veľmi zriedkavá. Ochorenie sa vyskytuje u starších pacientov, typicky > 60 rokov. Asi u 30 % pacientov je prítomná aj monoklonálna gamapatia, najčastejšie typu IgM.

Najmä u pacientov s generalizovaným ochorením môžu byť už v čase diagnózy prítomné histologické i klinické známky transformácie do DLBCL (B-symptomatológia, horší stav pacienta, extranodálne postihnutie, zvýšené hodnoty LDH, prítomnosť bulky masy). U časti pacientov nastáva transformácia v čase progresie/relapsu ochorenia. Odpoveď na liečbu a prognóza ochorenia pri transformácii do DLBCL je zlá.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

TERAPIA

- rádioterapia IF 30 – 36 Gy pri lokalizovanom ochorení
- chlorambucil, cyklofosfamid
- R-CVP
- R-CHOP – pacienti s väčším podielom veľkých buniek, pri transformácii do DLBCL

FOLIKULOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

Folikulový lymfóm (FL) je nádor zložený z buniek zárodočného centra lymfatického folikulu, t.j. z centrocytov a centroblastov, ktorý má prinajmenej parciálne vyznačené črty folikulového (nodulárneho) rastu. Vzniká najčastejšie ako primárne nodálny nádor s tendenciou k predominantne histohomológnemu metastázovaniu a infiltrácii kostnej drene, menej časté sú primárne extranodálne varianty. Podľa podielu jednotlivých bunkových populácií sa rozlišuje nízkomalígnny variant (FL G1 a G2) a vysokomalígnny variant (FL G3 – kritériá pozri nižšie). Vysokomalígnny variant FL G3 sa najnovšie delí na

a./ podtyp G3a (pri prevahe centroblastov obsahuje aj identifikovateľné centrocyty), ktorý najčastejšie predstavuje sekundárnu blastickú transformáciu primárne nízkomalígneho folikulového lymfómu a

b./ podtyp G3b (zložený výlučne z centroblastov), ktorý predstavuje zrejme primárny *de novo* vznikajúci folikulový lymfóm. Bunkovým zložením „nezodpovedá“ definícii folikulového lymfómu, genotypovo sa považuje za nádor bližší GC typu DLBCL než nízkomalígnemu FL.

KÓD ICD-O M 9691/36 pre G1
M9695/36 pre G2
M9698/36 pre G3

incidencia	12 – 15 prípadov/100 000 obyvateľov																				
medián veku v čase diagnózy	59 rokov																				
pomer muži:ženy	1:1,7																				
fenotyp	slg+ (IgM +/- IgD, IgG alebo zriedkavo IgA), bcl 2+, CD10+, CD5-, CD43- a exprimujú B-bunkové antigény (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+). Zriedkavo niektoré prípady folikulového lymfómu G3 sú CD43+. Nádorové bunky exprimujú jadrový proteín <i>bcl-6</i> . Folikulové dendritické bunky (FDC) v oblasti folikulov exprimujú CD21+ a CD23+. Expresia CD10 je silnejšia v oblasti folikulov než v interfolikulárnych nádorových bunkách. Vo väčšine prípadov je exprimovaný <i>bcl-2</i> proteín v rozmedzí od 100 % pri G1 do 75 % pri G3 folikulovom lymfóme.																				
genetika	<table><thead><tr><th></th><th>% (približne)</th></tr></thead><tbody><tr><td>1. t(14;18)(q32;q21)</td><td>80</td></tr><tr><td>2. +7</td><td>20</td></tr><tr><td>3. +18</td><td>20</td></tr><tr><td>4. del 3q 27-28</td><td>15</td></tr><tr><td>5. del 6q 23-26*</td><td>15</td></tr><tr><td>6. del 17p*</td><td>15</td></tr><tr><td>7. t(2;18)(p12;q21)</td><td>vzácne</td></tr><tr><td>8. t(18;22)(q21;q21)</td><td>vzácne</td></tr><tr><td>9. del 9p21*</td><td>neudané</td></tr></tbody></table> <p>* horšia prognóza</p>		% (približne)	1. t(14;18)(q32;q21)	80	2. +7	20	3. +18	20	4. del 3q 27-28	15	5. del 6q 23-26*	15	6. del 17p*	15	7. t(2;18)(p12;q21)	vzácne	8. t(18;22)(q21;q21)	vzácne	9. del 9p21*	neudané
	% (približne)																				
1. t(14;18)(q32;q21)	80																				
2. +7	20																				
3. +18	20																				
4. del 3q 27-28	15																				
5. del 6q 23-26*	15																				
6. del 17p*	15																				
7. t(2;18)(p12;q21)	vzácne																				
8. t(18;22)(q21;q21)	vzácne																				
9. del 9p21*	neudané																				

	abnormality onkogénov 1. <i>bcl-2</i> rearanžment 80 2. <i>bcl-6</i> rearanžment 15 3. <i>bcl-6</i> mutácie 40
patogenéza	Najčastejším a najcharakteristickejším nálezom (prítomným v 70 - 95 % prípadov) je t(14;18)(q32;q21), ktorá je spojená s rearanžovaním <i>bcl-2</i> génu a s následnou zvýšenou expresiou <i>bcl-2</i> onkoproteínu, ktorý je mohutným inhibítorom apoptózy. Vysoká vnútrobunková koncentrácia <i>bcl-2</i> proteínu je pravdepodobne spúšťacím faktorom ochorenia. Prítomnosť translokácie t(14;18) však nemá vplyv na prognózu folikulového lymfómu.
klinické podtypy	- primárne nodálne a primárne extranodálne V skupine primárne extranodálnych lymfómov sa folikulový lymfóm vyskytuje v oblasti Waldeyerovho okruhu, slinných žliaz, kože, orbity, v gastrointestinálnom trakte (tenké črevo-duodenum), v močovo-pohlavnom systéme (obličky, testis, ovária, zriedkavejšie uterus, cervix, vagína), z ostatných lokalizácií je postihnutá prsná žľaza (u mladých žien v súvislosti s tehotenstvom).
morfologické varianty	difúzny lymfóm z buniek folikulových centier grade 1..... 0 – 5 centroblastov grade 2..... 6 – 15 centroblastov kožný lymfóm z buniek folikulových centier

Súčasťou hodnotenia bioptického obrazu folikulového lymfómu je nielen stanovenie diagnózy FL, ale vždy aj určenie stupňa malignity – gradingu, určenie spôsobu rastu a identifikovanie eventuálnej blastickéj transformácie.

Grading pri folikulovom lymfóme určuje zastúpenie centroblastov – t. j. počet centroblastov na 1 definované „priemerné“ zorné pole (celkove sa určuje v minimálne 10 definovaných zorných poliach). Histologický grading môže predikovať klinický výsledok, ale o optimálnej metodike gradingu a jeho klinickom významu sa stále ešte diskutuje. Odporúčaný je trojstupňový grading G 1, 2, 3 (grading je označovaný arabskými číslicami na rozdiel od REAL klasifikácie, ktorá používala rímske číslice):

- grade 1 0 – 5 centroblastov/ 1 definované zorné pole
- grade 2 6 – 15 centroblastov
- grade 3 viac ako 15 centroblastov
- 3a centrocyty prítomné, prechod z G 1-2
(sekundárny folikulový lymfóm G3)
- 3b len centroblasty (primárny folikulový lymfóm G3)

Pri určovaní biologicky a terapeuticky relevantného **stupňa malignity** sa používa dvojstupňový systém: nízkomalígnny (histopatologicky G1+G2) verzus vysokomalígnny (G3).

Podľa **spôsobu rastu**: folikulový rastový vzor verzus difúzny spôsob rastu sa rozlišuje:

- predominantne folikulový rast viac ako 75 % folikularity
- folikulárny a difúzny rast 25 – 75 % folikularity
- predominantne difúzny rast menej ako 25 % folikularity

Pri grade FL G3 difúzne oblasti reprezentujú difúzny veľkobunkový lymfóm a majú byť aj takto popisované a vyjadrené v percentuálnom podiele zastúpenia, napr. FL G3/3, 75 %, a difúzny veľkobunkový B-lymfóm 25 % (33, 42). Akákoľvek oblasť s difúznym veľkobunkovým lymfómom (DLBCL) v teréne folikulového lymfómu teda znamená **transformáciu** do agresívneho stupňa a musí byť zvlášť uvedená v diagnóze v zmysle stanovenia podielu FL a DLBCL v percentách plochy. Transformácia z nízko- do vysokomalígneho folikulového lymfómu (simultánna alebo sekvenčná) sa objavuje v priebehu približne 13 % prípadov, pričom býva identifikovaná častejšie v inej než dreňovej lokalizácii. Nebol zaznamenaný prípad „diferenciácie“ vysokomalígneho do nízkomalígneho folikulového lymfómu s výnimkou buď sekundárne vysokomalígných FL, ktoré pri infiltrácii drene vykázali v nej len nízkomalígnu komponentu, alebo pri primárnych (*de novo*) vysokomalígných FL, ktoré výlučne len pri diseminácii do kostnej drene vykazovali rovnaký fenomén v 7 % prípadov.

Najnovšie sa diskutuje o **ďalších faktoroch bioptickej analýzy, ktoré by mohli mať prognostický význam (nezavislý od stupňa malignity). Sú to najmä proliferáčnã aktivita nádoru a imunitná odpoveď hostiteľa** na nádorovú proliferáciu v tkanive nádoru (T-lymfocytová verzus monocytová).

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Klinický obraz folikulového lymfómu je skutočne variabilný. Ide o ochorenie, ktoré postihuje lymfatické uzliny, ale generalizuje (prítomná lymfadenomegália, zriedkavejšie organomegália, predovšetkým splenomegália

a väčšinou aj infiltrácia kostnej drene). Folikulový lymfóm prebieha väčšinou dlhú dobu bezpríznakovo, spontánne remisie sú veľmi zriedkavé.

U približne 75 % pacientov sa ochorenie zachytí až v pokročilom štádiu. Folikulový lymfóm môže transformovať do agresívnejších foriem NHL.

STAGING + DIAGNOSTIKA

Pozri všeobecnú časť

Prognostické faktory

Stanovenie pravdepodobnej prognózy konkrétneho pacienta je z mnohých hľadísk veľmi dôležité. Stratifikuje chorých podľa rizika, čo je nevyhnutné okrem iného pre voľbu správnej liečebnej stratégie.

Všetky modifikované prognostické indexy vychádzajú z pôvodného medzinárodného prognostického indexu IPI (International prognostic index), talianska skupina (Federico et al., 2000.) stratifikovala chorých s folikulovým lymfómom podľa tzv. ILI prognostického indexu (Intergruppo Italiano Linfomi). V roku 2002 bol francúzskymi autormi (Solal-Celigny et al., 2002) zavedený nový prognostický skórovací systém FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index), ktorý je uvedený vo všeobecnej časti.

Tzv. GELF kritériá vyžadujúce **začatie liečby** pacientov s klinicky agresívnymi folikulovým lymfómom (**large tumor burden**) sú podľa *Solal-Celigny et al. (1993)* definované v prípade prítomnosti aspoň jedného z nasledujúcich znakov:

- nodálna alebo extranodálna masa tumoru s priemerom > ako 7 cm
- postihnutie uzlín najmenej v troch lokalitách, pričom každá z nich má priemer > ako 3 cm
- B-symptómy
- splenomegália
- serózne výpotky, postihnutie orbity alebo epidurálneho priestoru
- cytopénie (leukocyty < $1 \times 10^9/l$ alebo trombocyty < $100 \times 10^9/l$)
- leukémia (> $5 \times 10^9/l$ lymfómových buniek)

Rizikové faktory pre lokalizované štádiá I, II – prítomnosť jediného faktora znamená vyššie riziko:

- **štádium I** - veľkosť tumoru > ako 2,5 cm
- **štádium II** - veľkosť tumoru > ako 2,5 cm, postihnutie dvoch nesusediacich lokalizácií

LIEČBA

1. Iniciálna

Aj napriek tomu, že liečba folikulového lymfómu je už desaťročia predmetom štúdia veľkého množstva prác rôznych autorov, dodnes neexistuje u pacientov s týmto typom lymfómu kuratívna liečebná stratégia a chýbajú jednotné štandardné terapeutické postupy. Liečba pacientov s lokalizovaným ochorením (štádium I) je založená na rádioterapii, eventuálne na kombinácii s krátkou chemoterapiou. Touto liečbou dosiahneme v 50 % prípadov desaťročné bezpríznakové obdobie, u zostávajúcej polovice pacientov ochorenie relapsuje. Žiaľ, ochorenie je často diagnostikované až v pokročilom štádiu (III-IV) s postihnutím kostnej drene (až 75 % pacientov). Výsledky liečby týchto chorých sú dosiaľ neuspokojivé s vysokou pravdepodobnosťou následného relapsu. Typickým rysom liečby je vysoké percento dosiahnutých klinických remisí po indukčnej cytostatickej liečbe (88 %), ochorenie ale často relapsuje. S počtom relapsov klesá počet liečebných odpovedí a skraca sa dĺžka remisí.

vek	klinické štádium I a II s nízkym rizikom	klinické štádium I a II s vyšším rizikom	klinické štádium II „high risk“ (GELF kritériá) PRVÁ LÍNIA	klinické štádium III a IV PRVÁ LÍNIA
65 rokov*	totálna chirurgická extirpácia a rádioterapia (30 – 40 Gy) IF ↓ sledovanie	4 – 6x R-CHOP ↓ ± rádioterapia (30 – 40 Gy) IF	6 – 8x R-CHOP event. (6 – 8x R-CVP)	6 – 8x R-CHOP event. (6 – 8x R-CVP)
> 65 rokov*	totálna chirurgická extirpácia a rádioterapia (30 – 40 Gy) IF ↓ sledovanie	4 - 6x R-CVP ± rádioterapia (30 – 40 Gy) IF	6 – 8x R-CVP event. (6 – 8x R-CHOP)	6 – 8x R-CVP event. (6 – 8x R-CHOP)

vek	klinické štádium II „high risk“ (GELF kritériá) a klinické štádiá III a IV KR, uKR	klinické štádium II „high risk“ (GELF kritériá) a klinické štádiá III a IV PR
≤ 65 rokov*	± IFN alfa 3x 3 – 6 MIU / týždeň	FCR**, R-FND**, R-FCM**, event. FC, FND, FCM, event. DHAP, ESAP, + zvážiť BEAM + ASCT (vhodný + <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> purging)
> 65 rokov*	sledovanie	F, FC (len pri dobrom biologickom stave), event. rádioterapia, event. paliatívna liečba

* rozhoduje vždy biologický stav pacienta

** opakovaná liečba rituximabom je najefektívnejšia, ak trvala 1. odpoveď na liečbu aspoň 6 mesiacov

„Watch and wait“

Patrí do spektra liečebných prístupov u starších asymptomatických chorých

Rádioterapia

Pri lokalizovaných nízkopokročilých štádiách, t.j. **I a II s nízkym rizikom** je možné dosiahnuť vyliečenie rádioterapiou. Svoje miesto má v liečbe folikulového lymfómu aj ako **paliatívna liečebná metóda** (pri výrazných klinických ťažkostiach).

Chemoterapia

Je **základom systémovej** liečby v kombinácii s **monoklonálna protilátkou rituximab**.

Interferón

Podľa **meta-analýzy** prezentovanej v roku 1998 na **American Society for Clinical Oncology (ASCO)** u pacientov s bulky tumorom, ktorí dostávali CHOP alebo CHOP-like režim s dávkou IFN alfa 5 MIU 3x týždenne, bolo štatisticky významne dlhšie celkové prežitie (OS).

Štúdie, do ktorých boli zahrnutí pacienti s malou nádorovou masou (low tumor mass), alebo pacienti, ktorí dostávali režim bez doxorubicínu alebo nižšie dávky IFN alfa, nepreukázali benefit z podávania IFN alfa (Hagenbeek et al, 1998, Peterson et al, 1997).

Benefit z podávania IFN alfa bol podľa meta-analýzy (Rohatiner et al, 1998) preukázaný u chorých v štádiu III a IV, ktorým bol podávaný po chemoterapii CHOP, po ktorej dosiahli kompletnú remisiu. Odporúčaná dávka je jednoznačne **nad 3 MIU (3 – 6 MIU) 3x v týždni po dobu aspoň 18 mesiacov.**

2. FL grade 3b

Biologické chovanie a charakteristika FL G3b je odlišné od ostatných typov folikulového lymfómu, znamená typ difúzneho veľkobunkového lymfómu (DLBCL), ktorý patrí do skupiny agresívnych lymfómov.

Tento typ je teda vhodné liečiť ako DLBCL kombináciami chemoimunoterapie, ktoré obsahujú **antracyklíny.**

3. Liečba relapsu a refraktérneho folikulového lymfómu

Pri transformácii do DLBCL alebo FL G3b liečiť podľa protokolu pre agresívne NHL.

Pôvodne indolentný NHL

<p>vek</p> <p>≤ 65 rokov*</p>	<p>relaps a refraktérny folikulového lymfómu</p> <p>(± rádioterapia na vstupnú nádorovú masu) FCR**, R-FND**, R-FCM**, event. FC, FND, FCM, event. DHAP, ESAP.... 2 – 3 cykly</p> <p><u>KR, uKR, PR</u> (± rádioterapia na reziduum) + zvažiť BEAM + ASCT (vhodný + <i>in vivo, in vitro</i> purging)</p> <hr/> <p>Zevalin</p>
<p>> 65 rokov*, event. nevhodní na ASCT</p>	<p>symptomatickí: R-CVP, R-CHOP, FCR, FC, R-monoterapia, Zevalin (len pri dobrom biologickom stave), event. režimy s neskříženou rezistenciou, event. rádioterapia, event. paliatívna liečba</p> <hr/> <p>asymptomatickí: sledovanie do ďalšej progresie vyžadujúcej liečbu</p>

* rozhoduje vždy biologický stav pacienta

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

LYMFÓM Z PLÁŠŤOVÝCH BUNIEK

DEFINÍCIA

Lymfóm z plášťových buniek (MCL) je nádor, ktorý sa skladá výlučne zo stredne veľkých buniek podobných centrocytom, bez prímiesi iných bunkových typov nádorových buniek. Blastoidný variant MCL je tvorený bunkami, ktorých morfológia sa blíži skôr lymfoblastovej morfológii. Všeobecne sa považuje za najagresívnejší zo všetkých malobunkových NHL B-pôvodu, ale niektoré novšie poznatky naznačujú možnosť rozdelenia nádorov typu lymfómu z plášťových buniek do dvoch prognosticky odlišných skupín.

KÓD ICD-O pre MCL M 9673/36

incidencia	1 – 3 prípadov/100 000 obyvateľov
medián veku v čase diagnózy	65 – 70 rokov
pomer muži:ženy	4:1
fenotyp	CD5+, CD10-/+, CD19+, CD20+, CD23-/+, CD79a+, CD45+/-, CD43+, cyklín D1+, slg+, TdT-,
genetika	t(11;14) ~ 60 %
patogenéza	juxtapozícia <i>bcl-1</i> na promotor ťažkého reťazca Ig
morfologické varianty	konvenčný a blastoidný, podľa spôsobu rastu v bioptickom obraze nádoru možno rozlišovať aj varianty s nasledovnými rastovými vzormi: plášťový (na spôsob plášťovej zóny), nodulárny a difúzny. Je pravdepodobné, že tieto rastové vzory súvisia s fázou ochorenia.
klinika	Je pravdepodobné, že tieto rastové vzory súvisia s fázou ochorenia. generalizovaná lymfadenopatia, v 90 % extranodálne postihnutie (kostná dreň, pečeň, GIT)

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Pomerne zriedkavý typ malígneho lymfómu, medián veku viac ako 60 rokov, častejšie postihuje mužov. Vo väčšine prípadov klinické štádium III, IV, s častou extranodálnou propagáciou (najmä kostná dreň, GIT). Hoci je nezriedka morfológicky ťažko odlišiteľný od chronickej lymfocytovej leukémie, ide o malígny lymfóm s najnepriaznivejšou prognózou, 5 rokov prežíva menej ako 25 % pacientov. Z hľadiska konvenčnej liečby ide o inkurabilné ochorenie, preto je v rámci konsolidačnej liečby prvej línie indikovaná vysokodávkovaná chemoterapia s autológnu transplantáciou kostnej drene. Obzvlášť nepriaznivý priebeh má blastoidný variant.

DIAGNOSTIKA A STAGING

Pozri všeobecnú časť

LIEČBA

Štandardná liečba, overená randomizovanými klinickými štúdiami, nie je k dispozícii. Napriek tomu väčšina pracovísk používa v indukčnej liečbe kombináciu rituximabu s niektorým z antracyklínových režimov (CHOP, MACOP-B, HyperCVAD, EPOCH). V rámci konsolidácie sa podávajú režimy obsahujúce stredné alebo vyššie dávky ARA-C, ako napr. DHAP (na podklade sľubných výsledkov fázy II štúdií) a pacienti v remisii ochorenia sú indikovaní na vysokodávkovanú chemoterapiu s autológnu transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek, event. v indikovaných prípadoch aj na alogénnu transplantáciu kostnej drene. Udržiavacia liečba inerferónom-alfa je stále predmetom skúmania v rámci prebiehajúcich klinických štúdií.

V prípade relapsu neexistuje etablovaná záchraná liečba, všetky postupy majú paliatívny charakter. Najčastejšie sa využívajú režimy obsahujúce fludarabín (FC, FMD, FCMR). Sľubné experimentálne výsledky boli dosiahnuté s bortezomibom, ako aj kombináciou rituximabu s talidomidom. V prípade relapsu lymfómu z plášťových buniek nedosahuje priaznivé výsledky ani liečba obsahujúca autológnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (nízke percento remisií, krátky medián prežívania).

Iniciálna liečba

- pacienti < 65 rokov: 4 – 6x R-CHOP + 2x R-DHAP + ASCT
- pacienti > 65 rokov: 6 – 8x R-CHOP

Liečba primárnej progresie/relapsu

- fludarabínový režim (FC, FC-R, FMD, FCM,...)
- CVP, COPP, ...
- experimentálna liečba (nemyeloablatívna alogénna transplantácia kostnej drene,...)

OBSERVÁCIA

Pozri všeobecnú časť

DIFÚZNY VEĽKOBUNKOVÝ LYMFÓM B-PÔVODU

DEFINÍCIA

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL) je nádor tvorený klonálnou proliferáciou stredne veľkých až veľkých blastických buniek B-pôvodu. Podľa ich morfológie, fenotypu a genotypu, ako aj podľa črt klinickej manifestácie, sa rozlišujú rôzne, v tabuľke sú sumarizované morfológické varianty, genotypové podtypy a klinické podtypy tohto nádoru.

Kód ICD-O pre DLBCL

všeobecne M9680/36

DLBCL serózných blán M9678/36

mediastinálny typ DLBCL M9679/36

intravaskulárny typ DLBCL M9680/36

incidencia	4 prípadov/100 000 obyvateľov
medián veku v čase diagnózy	64 rokov
pomer muži:ženy	1:1
fenotyp	CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, slg+/-, CD45+/-, CD5-/+ , CD10-/+ , <i>bcl-2</i> +/-, TdT-, proliferačný index do 90 %
genetika	nádor z periférnych B-buniek s t(14;18) v 30 %, <i>bcl-6</i> rearanžovaný v 30 - 40 %, tri možné genotypy (GC typ, ABC typ a tzv. 3. typ)
patogenéza	primárny (<i>de novo</i>) DLBCL alebo sekundárny DLBCL (výsledok blastickéj transformácie primárneho malobunkového B-NHL)
morfologické varianty	centroblastový, imunoblastový, bohatý na T-bunky a/alebo histiocyty, anaplastický a i. zriedkavé (plazmablastový a ALK1+)
klinické podtypy	nodálny, resp. extranodálny a zvláštne zriedkavejšie podtypy: intravaskulárny, mediastinálny, DLBCL serózných blán

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Difúzny veľkobunkový lymfóm je najčastejším sa vyskytujúcim lymfómom, predstavuje takmer jednu tretinu všetkých non-Hodgkinových lymfómov. Typickým klinickým prejavom je agresívne správanie (rýchly rast nádoru), veľmi často aj v extranodálnych lokalizáciách. Výsledky štúdií génovej expresie potvrdili, že DLBCL je heterogénnou skupinou lymfómových subtypov, zatiaľ však liečba zostáva v zásade jednotná pre všetky známe subtypy difúzneho veľkobunkového lymfómu. Liečba sa prakticky u všetkých pacientov podáva s kuratívnu intenciou, šancu na vyliečenie má približne 50 % pacientov.

DIAGNOSTIKA A STAGING

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

Na základe prítomnosti počtu piatich klinických rizikových faktorov IPI (International Prognostic Index) možno pacientov stratifikovať do jednej zo štyroch prognostických skupín, a tak určiť pacientov, ktorí majú relatívne nízke šance na vyliečenie štandardnou liečbou.

Pacienti, ktorí majú 60 alebo menej rokov, môžu byť hodnotení podľa tzv. age adjusted IPI (aalIPI). IPI, ako aj aalIPI, sú uvedené vo všeobecnej časti.

1. INICIÁLNA LIEČBA

- štádium I, II nízke riziko (non-bulky, nízke IPI):

3x CHOP+ rituximab + rádioterapia-IF (30 - 40 Gy)

alebo 6 – 8x CHOP + 8x rituximab

- štádium I, II vyššie riziko (bulky masa alebo „B“ symptómy alebo zvýšené hodnoty LDH)
štádium III, IV nízke riziko (IPI nízke a nízke intermediárne riziko):

6 – 8x CHOP + 8x rituximab

- štádium III, IV vyššie riziko (IPI vysoké intermediárne a vysoké riziko):

pacienti > 65 rokov: 8x (6) CHOP + 8x rituximab

pacienti ≤ 65 rokov: 8x (6) CHOP + 8x rituximab
alebo 8 x(6) CHOP + 8x rituximab + ASCT

2. PROGRESIA, PARCIÁLNA REMISIA, RELAPS

- pacienti ≤ 65 rokov: 2 - 4x DHAP (ICE, mini-BEAM,...) + rituximab + ASCT
- pacienti > 65 rokov + pacienti s kontraindikáciou na ASCT: 2 – 4 kúry režimu s neskříženou rezistenciou (DHAP, ICE, mini-BEAM, IAVP-16, COPP, ...) + rituximab

Poznámky k liečbe

Odporúčaný režim prvej voľby je CHOP, ale iné porovnateľné antracyklínové režimy sú akceptovateľné (MACOP-B, m-BACOD, ...)

- štandardný počet kúr CHOP u pokročilých pacientov je 8, v prípade, ak pacient dosiahne kompletnú remisiu po 4 kúrach, možno podať len 6 cyklov chemoterapie
- počet cyklov rituximabu: 8
- u pacientov starších ako 65 rokov bude rozhodovanie o terapii závisieť od celkového stavu, výkonnosti myokardu a iných sprievodných ochorení
- pacienti zaradení do programu autológnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek absolvujú pred transplantáciou 2 – 4 kúry konsolidačnej chemoterapie (napr. DHAP, ICE, mini-BEAM,...)
- pacientom liečeným pre primárny mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm odporúčame po skončení chemoterapie zaštvorovací rádioterapiu na mediastínium v prípade, ak nedosiahli kompletnú remisiu ochorenia po chemoimunoterapii
- úloha rádioterapie v mieste ožarovania iniciálnej bulky masy nie je jednoznačná, preto zostáva na skúsenostiach jednotlivých pracovísk, či budú rádioterapiu v tejto situácii aplikovať
- po ukončení terapie odporúčame realizovať (najmä v prípade nálezu rezidua pri zobrazovacom vyšetrení) PET vyšetrenie alebo gáliové scintigrafie na vylúčenie aktívneho ochorenia

Indikácie podávania intratekálnej profylaxie

- IPI vysoké a vysoké-intermediárne riziko
- infiltrácia testis
- infiltrácia prínosových dutín
- infiltrácia durálneho vaku
- infiltrácia kostnej drene

štandardná profylaxia: 15 mg MTX intratekálne., podávaná v každej kúre CHOP, event. aspoň v každej druhej kúre

OBSERVÁCIA

Pozri všeobecnú časť.

BURKITTOV LYMFÓM

DEFINÍCIA

Burkittov lymfóm (BL) je agresívny nádor B-bunkového pôvodu, zložený zo stredne veľkých buniek blastického vzhľadu. Morfológia nádorových buniek však býva často variabilná, preto je dôležitý dôkaz konštantne sa vyskytujúcej anomálie v oblasti MYC génu, alebo (nepravidelne) pozitivity EBV genómu. Burkittov lymfóm sa najčastejšie manifestuje ako solídny nádor, ktorý vzniká primárne nodálne alebo extranodálne, v časti prípadov prevláda klinický obraz akútnej leukémie.

KÓD ICD-O pre BL M9687/36, pre leukémiu z Burkittových buniek M9826/36

incidencia	
→ endemická forma	5 – 15 prípadov/100 000 detí
→ sporadická forma	0,2 – 0,3 prípadov/100 000 obyvateľov
medián veku	
v čase diagnózy	najčastejšie vo veku 4 – 7 rokov
→ endemická forma	30 rokov (u dospelých pacientov)
→ sporadická forma	
pomer muži:ženy	2:1
fenotyp	CD19+, CD20+, CD22+, CD10+, CD79a+, bcl-6+, membránový IgM+, Ki-67 > 99 % CD5-, CD23-, TdT-, BCL-2-
genetika	t(8,14) v 80 %, t(8,22) a t(2,8) v 20 %, translokácia a deregulácia génu c-myc, mutácia p53
patogenéza	zvýšená expresia c-myc onkogénu → deregulácia bunkového cyklu
bunkový pôvod	nádor zo zrelých preapoptických B-buniek germinálnych centier
klinické varianty	→ endemická forma BL → sporadická forma BL → HIV asociovaný BL → leukemická forma
morfologické varianty	
klasický	→ stredne veľké bunky, monomorfné, (FAB L3), viaceré nukleoly, vakuoly, obraz hviezdneho neba, translokácia c-myc
atypický Burkitt-like	→ viac polymorfné bunky, diferenciálna diagnóza DLBCL, translokácia <i>bcl-2</i> asi u 30 %.

PREJAVY A PRIEBEH

Burkittov lymfóm (BL) patrí medzi vysokoagresívne lymfómy a vyznačuje sa extrémne rýchlym rastom. Zdvojnásobenie času, teda čas, za ktorý sa zdvojnásobí počet nádorových buniek, sú asi 3 dni. Anamnéza ťažkostí býva zvyčajne krátka a celkový stav pacienta sa rýchlo zhoršuje. V čase diagnózy sú nezriedka prítomné veľké nádorové masy, u väčšiny pacientov zisťujeme pokročilé štádiá ochorenia.

Pri burkittovom lymfóme existujú 3 klinické varianty. **Endemická forma BL** sa vyskytuje najmä v oblasti rovníkovej Afriky, Papuy a Novej Guiney. Postihuje najčastejšie deti vo veku 4 – 7 rokov. Táto forma predstavuje v tejto oblasti najčastejšie nádorové ochorenie u detí. Pri vzniku endemickej formy BL zohráva významnú úlohu EBV infekcia. Najčastejšie je pri tejto forme postihnutá čeľusť, prípadne iné tvárové kosti. Nezriedka sú postihnuté aj iné extranodálne lokality - kostná dreň, distálne ileum, cékum, omentum, ovárium, obličky, prsníky.

Sporadická forma BL sa vyskytuje všade na svete. Je to zriedkavo sa vyskytujúci typ agresívneho lymfómu, predstavuje asi 1 – 2 % všetkých lymfómov v západnej Európe a v Amerike. Postihuje viac deti a mla-

dých ľudí. U väčšiny pacientov je prítomné abdominálne postihnutie – rozsiahle tumorózne masy najmä v ileocekálnnej oblasti, prípadne tumor v retroperitoneálnej oblasti. Nezriedka sú postihnuté rôzne extranodálne oblasti – obličky, ovária, žalúdok, prsníky. Veľmi zriedkavá je čisto nodálna forma. Zriedkavé je aj postihnutie Waldeyerovho okruhu a mediastinálnych uzlín. Veľká retroperitoneálna masa môže spôsobovať útlak alebo aj infiltráciu miechy. U pacientov s Burkittovým lymfómom treba vždy myslieť aj na možné meningeálne postihnutie (u 13 – 17 % pacientov). Pomerne časté je aj postihnutie kostnej drene (u 30 – 38 % pacientov) a najmä u pacientov s rozsiahlymi tumoróznymi masami sa môžu atypické bunky vyplavovať do periférnej krvi. Existuje aj čisto leukemická forma tohto ochorenia (leukémia z Burkittových buniek – L3 podľa FAB klasifikácie), ktorá je veľmi zriedkavá.

HIV-asociovaný BL sa vyskytuje u HIV pozitívnych pacientov, nezriedka ako prvý prejav infekcie HIV. Na rozdiel od iných HIV-asociovaných lymfómov sa vyskytuje u pacientov s relatívne vysokým počtom CD4 lymfocytov (> 200 buniek/ μ l) a bez oportúnnych infekcií. Manifestácia ochorenia je podobná ako u pacientov so sporadickou formou Burkittovho lymfómu, častejšie je prítomné aj nodálne postihnutie.

Príznakmi ochorenia bývajú najčastejšie bolesti brucha, vracanie, pasážové ťažkosti, krvácanie z GIT-u. Nezriedka sa pridružia aj systémové príznaky ako potenie, zvýšené teploty a chudnutie. Pri útlaku miechy sú prítomné poruchy hybnosti a citlivosti dolných končatín, pri leptomeningeálnej infiltrácii sa sťažujú pacienti na bolesti hlavy, závraty, zdvojené videnie, vracanie, môže nastať aj porucha vedomia. Pre abdominálne ťažkosti sú pacienti často hospitalizovaní najprv na chirurgických oddeleniach a ochorenie sa diagnostikuje cestou exploratívnej laparotómie. Časť pacientov je operovaná pre náhlu brušnú príhodu.

Pri laboratórnom vyšetrení krvi nachádzame anémiu, leukocytózu, veľmi vysoké hodnoty LDH (niekedy až desaťnásobok normálnej hodnoty), hyperurikémiu, nezriedka zvýšené hodnoty kreatinínu, prípadne už rozvinutý tumor lysis syndróm.

Anamnéza ťažkostí pri Burkittovom lymfóme býva zvyčajne krátka (týždne, zriedkavo mesiace). Na Burkittov lymfóm treba myslieť vždy, keď sú prítomné veľké nádorové masy, najmä v oblasti brušnej dutiny, ak sa klinický stav pacienta rýchlo zhoršuje a ak sú prítomné vysoké hodnoty laktátovej dehydrogenázy.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

Prognostické faktory

Najvýznamnejším rizikovým faktorom je vek. Pacienti nad 60 rokov majú výrazne horšiu prognózu. Príčinou je hlavne toxicita liečby a s tým súvisiace častejšie úmrtia počas liečby, častejšia progresia ochorenia počas liečby a častejšie prítomné komplexné cytogenetické abnormality u starších pacientov. Ďalšie rizikové faktory sú: horší PS stav pacienta?, anémia, trombocytopenia, leukemizácia ochorenia, masívna infiltrácia kostnej drene.

TERAPIA

Burkittov lymfóm je zriedkavo sa vyskytujúci, vysokoagresívny, chemosenzitívny lymfóm. Aj pacienti s pokročilým štádiom ochorenia s rozsiahlymi nádorovými masami a s postihnutím CNS majú pomerne vysokú šancu na vyliečenie. Pacienti s Burkittovým lymfómom by mali byť preto liečení v centrách, špecializovaných na liečbu týchto ochorení.

Hlavnú úlohu v liečbe Burkittovho lymfómu má podávanie chemoterapie. Chirurgický výkon umožňuje u väčšiny pacientov stanovenie diagnózy, ale nemá terapeutický efekt. Neodporúčajú sa rozsiahle resekčné výkony, prípadne debulkizácia nádorovej masy. Tieto sú u pacientov s Burkittovým lymfómom spojené s vysokou úmrtnosťou, lebo vedú zvyčajne k oddialeniu podávania chemoterapie. Rádioterapia sa využíva pri postihnutí CNS, testes a zriedkavo u niektorých pacientov po ukončení chemoterapie na oblasť reziduálnych lézií.

Princípy terapie

V súčasnosti sa v liečbe Burkittovho lymfómu používa niekoľko protokolov (GMALL B-ALL/02, CALGB, Hyper C-VAD/MA, CODOX-M/VAC). Liečba podľa týchto protokolov je založená na rovnakých princípoch:

- mimoriadne dôležitá je prevencia rozpadového syndrómu (tumor lysis syndrome) adekvátnou hydrataciou, alkalizáciou moča a podávaním alopurinolu,
- relatívne krátka, intenzívna chemoterapia podávaná v blokoch, bez odkladov
- nepoužíva sa udržiavacia liečba,
- kľúčové lieky: cyklofosamid/ifosamid, vysokodávkovaný metotrexát, vinkristín, adriamicín, cytozín-arabinozid, steroid,
- redukcia dávok niektorých liekov u pacientov > 60 rokov (metotrexát, cytozín-arabinozid),
- iníciaľna cytoredukcia (prednizón + cyklofosamid),
- profylaxia CNS postihnutia: podávanie intratekálnej chemoterapie, profylaktická rádioterapia na CNS u vysokorizikových pacientov,

- pre významnú CNS toxicitu sa upúšťa od štandardnej rádioterapie na CNS u všetkých pacientov, indikuje sa len terapeuticky u pacientov s postihnutím CNS a profylakticky u pacientov s vysokým rizikom (s leukemizáciou alebo masívnou infiltráciou kostnej drene).

Cieľom liečby podľa uvedených protokolov je navodiť čo najskôr remisiu ochorenia a zabrániť vzniku rezistentného ochorenia. Liečba podľa týchto protokolov je spojená s významnou hematologickou a nehematologickou toxicitou, ktorá si vyžaduje komplexnú suportívnu starostlivosť. Toxicita liečby je jednou z príčin horšieho celkového prežívania starších pacientov s Burkittovým lymfómom.

U časti pacientov nastáva progresia ochorenia ešte počas chemoterapie. Relaps ochorenia nastáva zvyčajne krátko po ukončení chemoterapie (najčastejšie do 3 mesiacov). Relapsy v neskoršom období sú veľmi zriedkavé. Pri relapse alebo progresii ochorenia je prognóza u väčšiny pacientov infaustná. I napriek intenzívnej záchranej chemoterapii väčšina pacientov zomiera na progresiu ochorenia.

PROGNÓZA

Pacienti, ktorí dosiahnu remisiu ochorenia včas (po 1 – 2 bloku) majú veľmi dobrú prognózu ochorenia. Mladší pacienti so včasným štádiom ochorenia majú takmer 100 % šancu na vyliečenie. Najhoršiu prognózu majú pacienti, ktorí nedosiahnu kompletnú remisiu, progredujú ešte počas chemoterapie alebo u nich nastane relaps krátko po ukončení liečby. Významne horšiu prognózu majú pacienti nad 60 rokov.

- < 60 rokov 3-r OS (celkové prežitie) 80 %
- pacienti > 60 rokov 3-r OS (celkové prežitie) 17 %.

II. B-BUNKOVÉ PROLIFERÁCIE S NEURČITÝM POTENCIÁLOM MALIGNITY

LYMFOMATOIDNÁ GRANULOMATÓZA

DEFINÍCIA

Lymfomatoidná granulomatóza (LG) je ochorenie, ktoré pôvodne popisovali ako „pulmonárnu angitídu“ podobnú Wegenerovej granulomatóze. Je to angiocentrické a angiodeštruktívne ochorenie, ktoré postihuje extranodálne oblasti. Infiltráty obsahujú EBV-pozitívne B-bunky zmiešané s reaktívnymi T-bunkami, ktoré sú zvyčajne v prevahe. Lézie môžu byť v celom spektre histologického gradu a klinickej agresivity, ktorá závisí od zastúpenia veľkých B-buniek. LG môže progredovať do EBV a difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL).

KÓD ICD-O pre LG M 9766/1

incidencia	doteraz popísaných do 1 000 prípadov
medián veku v čase diagnózy	30 – 50 rokov, zriedka v detskom veku
pomer muži:ženy	2 - 3:1
fenotyp	veľké atypické bunky – B-bunková línia, markery – CD20+/CD43+, CD45+, variabilná pozitivita CD30+, CD79a, CD15-, T – lymfocyty CD3+, CD4+ viac ako CD8+, Ig ľahké reťazce+ (K alebo L), pozitivita LMP1
genetika	
molekulová analýza	klonálne rearanžovanie Ig génov – VJ-PCR – predovšetkým grade II a grade III prípady, G I menej konzistentne
patogenéza	EBV – vírusové proteíny (LMP – lysosome-associated membrane protein), EBNA (EBV-associated nuclear antigen), vírusové genomické sekvencie (EBR1, EBR2) – pozitivita 59 – 72 %
morfologické varianty	LG lymfomatoidná granulomatóza je charakterizovaná angiocentrickou a angiodeštruktívnou polymorfnou lymfoidnou infiltráciou, ktorá pozostáva predovšetkým z malého počtu EBV+ B-buniek s rôznym stupňom atypie a zápalových T-buniek. Dominuje lymfocytová vaskulitída s infiltráciou stien ciev, ktorá vedie k poruche jej integrity, a tým až k infarktu podobným nekrózám tkaniva. Podľa proporcie EBV+ B-buniek a zápalu sa rozlišuje: <i>grade I</i> – polymorfné lymfoidné infiltráty bez cytologických atypií, bez/alebo s minimálnym počtom veľkých transformovaných lymfoidných buniek a nekróz <i>grade II</i> – viac veľkých lymfoidných buniek a nekróz <i>grade III</i> – najviac atypií, hodnotí sa ako malígny lymfóm - najskô podtyp LBCL
klinika	predovšetkým klinické prejavy z postihnutia respiračného systému ako je kašeľ, dýchavica a bolesť na hrudníku, bežné sú aj celkové príznaky ako slabosť, zvýšené teplota až horúčka, chudnutie, neurologická symptomatológia, artralgie, myalgie a GIT symptomatológia. Menej ako 5 % pacientov sa diagnostikuje asymptomatických. Môžu byť postihnuté ďalšie systémy – CNS 26 %, obličky 32 %, pečeň 29 %, koža 25 – 50 %. GERALIZOVANÁ LYMFADENOPATIA, v 90 % extranodálne postihnutie (kostná dreň, pečeň, GIT)

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Pomerne zriedkavý typ malígneho lymfómu, charakterizovaný ako extranodálny lymfóm, chýbajú typické orgánové lokalizácie NHL – lymfatické uzliny, pečeň, slezina (občas áno), kostná dreň. Klinický priebeh je

veľmi variabilný. Viac ako 80 % pacientov má anamnézu 4 – 8 mesiacov trvajúcich príznakov, postihnutie respiračného traktu ako kašeľ, dýchavica, bolesti na hrudníku, hemoptýza a celkových príznakov ako horúčky, chudnutie, potenie. Extrapulmonálne postihnutia sú časté. Môžu to byť kožné prejavy (36 - 53 %) ako erytém, noduly až mukózne ulcerácie, neurologická symptomatológia (10 – 35 %) najmä z postihnutia CNS ako hemiparéza, ataxia, kŕče, zmätenosť, bolesti hlavy, kóma, neuropatie, ulcerácie horných dýchacích ciest (10 – 30 %); obličkové poškodenie, artralgie a GIT symptomatológia sa vyskytujú do 10 % prípadov. Progresia do agresívneho NHL sa odhaduje na 10 – 50 %. V najväčšej štúdii (152 pacientov) sa udáva medián prežívania 14 mesiacov.

DIAGNOSTIKA A STAGING

Pozri všeobecnú časť.

Špecifické pre lymfomatoidná granulomatózu je histologické stanovenie diagnózy z pľúcnych ložísk, prípadne pri extrapulmonálnom postihnutí z miesta ochorenia.

Dôležitá je diferenciálna diagnostika, predovšetkým treba vylúčiť infekcie, Wegenerovu granulomatózu, nekrotizujúcu sarkoidózu, benígnu granulomatózu a lymfocytovú angitídu.

LIEČBA

Lymfomatoidná granulomatóza je heterogénne ochorenie, podtyp grade I je na rozhraní malígneho a benígneho ochorenia, naopak grade III prebieha pod obrazom malígneho lymfómu. Vzhľadom na malý počet pacientov nie je štandardná liečba. Najviac informácií je s kombináciou cyklofosfamid + prednizón. Časť pacientov s ochorením grade III dostávalo intenzívne kombinované režimy.

Zatiaľ sa zdá, že efektívnosť kombinácie cyklofosfamid + prednizón je porovnateľná s intenzívnymi kombinovanými režimami. Pacienti, ktorí nedosiahnu kompletnú remisiu, majú zlú prognózu. Lokalizované pľúcne formy dosahujú dobré liečebné výsledky chirurgickou liečbou a/alebo rádioterapiou.

Pre asymptomatických pacientov s minimálnym rozsahom choroby grade I alebo II je observácia dobrou stratégiou. Pre pacientov s agresívnou chorobou prichádza do úvahy štandardná liečba NHL (CHOP).

OBSERVÁCIA

Pozri všeobecnú časť.

POSTTRANSPLANTAČNÉ LYMFOPROLIFERATÍVNE OCHORENIE

DEFINÍCIA

Posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie (ďalej PTLD) je lymfoproliferatívne ochorenie alebo lymfóm, ktoré vznikne u príjemcu solídneho orgánu alebo kostnej drene (kmeňových buniek) ako alogénneho transplantátu.

PTLD je široké spektrum ochorení, od včasných EBV polyklonálnych proliferácií, ktoré pripomínajú infekčnú mononukleózu až po EBV- alebo EBV+ lymfómy prevažne B-bunkové (> 80 %), menej T-bunkové. PTLD vznikajú predovšetkým v súvislosti s EBV infekciou a imunosupresívnou liečbou a to najmä tie, ktoré vzniknú do 1 roka po transplantácii. Posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie po viac ako 5 rokoch je zvyčajne EBV-.

KÓD ICD-O pre PTLD M 9970/1

incidencia	všeobecne do 10 %, rozdielna medzi pracoviskami a závisí od transplantovaného orgánu: obličky a pečeň (1 – 3 %), riziko vzniku PTLD je 20x vyššie, srdce (1 – 6 %), riziko je 120x vyššie, srdce-plúca (2 – 6 %), plúca (4 – 10 %); črevo (do 20 %), pri alogénných BMT je zvyčajne riziko nízke (1 %), ale HLA-haploidentický s T-bunkovou depléciou a s imunosupresívnou liečbou až do 20 %
medián veku v čase diagnózy pomer muži:ženy fenotyp	častejšie u pediatrických pacientov EBV- LMP1+, variabilná pozitivita MUM1, CD138+ zriedka pri polymorfnom PTLD (15 %), časté pri monomorfnom PTLD (72 % B-bunkový a 100 % T-bunkový) -polymorfné PTLD - EBV-LMP1, EBNA2, monomorfné PTLD B-pôvodu: CD19+, CD20+, CD79a+, EBNA2, LMP1, niekedy CD30+, monotypický Ig (gama alebo alfa ťažké reťazce) monomorfné PTLD T-pôvodu: CD4 + alebo CD8+, CD56+ , CD30+, $\alpha\beta$ alebo $\alpha\beta$ reťazce T-bunkového receptora
genetika	Hodgkinovho lymfómu a HL-like PTLD – CD15+, CD30+ somatická hypermutácia IgV – B-lymfocyty z post-germinatívneho centra, mutácie <i>bcl-6</i> - 25 %, najčastejšie trizómia 9 a 11 – asociácia s EBV a dobrá prognóza, rearanžovanie myc-génu (8q24.1) – zlá prognóza, rearanžovanie 3q27 a 14q32
patogenéza	väčšina prípadov je asociovaná s EBV infekciou z prijatých B-lymfocytov pri imunosupresívnej liečbe
morfologické varianty	včasná lézia – lymfoidná proliferácia, reaktívna plazmocytová hyperplázia, podobná infekčnej mononukleóze polymorfné PTLD – deštruujúce lézie s nálezom imunoblastov, plazmatických buniek a stredných lymfocytov so zmenami štruktúry lymfatických uzlín, prípadne extranodálnou masou, prítomné je celé spektrum vyzrievania B-lymfocytov monomorfné PTLD – bunkové atypie a zmeny štruktúry charakteristické pre NHL - DLBCL, Burkittov lymfóm, myelóm z plazmatických buniek, monomorfné B- a T-bunkové PTLD, Hodgkinovho lymfómu a HL-like PTDL,
klinika	najčastejšie príznaky horúčky a generalizovaná lymfadenopatia, viac ako v 2/3 extranodálne postihnutie [alograf – hlavne plúca, črevo, CNS (do 30 %)]

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Špeciálny typ ochorenia, vzniká u pacientov po alogénnej transplantácii predovšetkým solídnych orgánov, z nich najmenej často pri transplantáciách obličiek a pečene a najčastejšie pri transplantáciách čreva. Pri transplantáciách kostnej drene (nie sú zatiaľ údaje pre periférne kmeňové hemopoetické bunky) je incidencia nízka, ale pri HLA-haploidentických transplantáciách kostnej drene s T-depléciou a imunosupresívnou liečbou dosahovali až 20 % výskyt. Najčastejšie je príjemcom EBV-naivný recipient, čo vysvetľuje vyšší výskyt v detskej populácii. Posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie vzniká najčastejšie v prvom roku po transplantácii a vtedy býva zvyčajne EBV+, v neskorších rokoch od transplantácie je častejšie EBV-.

Ochorenie môže prebiehať vo forme včasnej lézie ako polymorfne PTLD alebo monomorfne PTLD. Aj preto je priebeh veľmi variabilný. Ukazuje sa, že prognostický význam má celkový stav pacienta, postihnutie transplantovaného orgánu, EBV negatívny stav recipienta, neskorší začiatok, postihnutie viacerých orgánov, vyšší vek, vyššie štádium, zvýšená LDH, ťažká dysfunkcia orgánov a CNS postihnutie.

DIAGNOSTICKA A STAGING

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

Liečba posttransplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia je založená skôr na retrospektívnych skúsenostiach, nie je všeobecný konsenzus. Významná komorbidita znižuje možnosti agresívnej liečby.

Prvým krokom je redukcia imunosupresívnej liečby, čo môže byť efektívne predovšetkým pri včasnej lézii a polymorfnom posttransplantačnom lymfoproliferatívnom ochorení. Problémom je, samozrejme, riziko rejekcie transplantátu. Tento postup býva úspešný v 25 – 50 % prípadov.

Význam antivírusovej liečby je zatiaľ kontroverzný.

Sľubne sa ukazuje liečba rituximabom. Zo 46 pacientov, ktorí zlyhali pri redukcii imunosupresívnej liečby, 44 % odpovedalo s 12 kompletnými remisiami, približne pri jednoročnom sledovaní preživalo bez choroby 68 % z odpovedajúcich. Prediktorom odpovede bola normálna hladina LDH.

Interferón nie je súčasťou primárnej liečby posttransplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia.

Kombinovaná chemoterapia je najčastejšou liečbou pokročilých štádií a pacientov, ktorí zlyhali pri redukcii imunosupresívnej liečby alebo na rituximabe. Skúšali sa všetky agresívne kombinované liečby – CHOP, PROMACE-CYTABOM, DHAP, VAPEC-B. Odpovede boli rôzne, v jednej štúdii až 70 %. Problémom je vysoká toxicita väčšiny kombinácií. V súčasnosti sa najviac používa CHOP ± rituximab.

Izolované lézie a predovšetkým CNS postihnutie sú doménou rádioterapie.

Do úvahy ešte prichádza autológna transplantácia hemopoetických kmeňových buniek. Pre celkový stav väčšiny pacientov alebo refraktérnosť ochorenia je to však neindikovaný postup.

V štádiu skúšania je „bunková“ liečba. Predovšetkým pre pacientov s posttransplantačným lymfoproliferatívnym ochorením po transplantáciach solídnych orgánov prichádzajú do úvahy darcovské T-bunky po *ex vivo* expanzii, prípadne HLA-identické T-bunky od EBV+ darcu. Skúšajú sa aj pacientove NK-bunky a lymfocyty aktivované *ex vivo*.

Veľkú úlohu má včasná detekcia a predovšetkým prevencia.

Vakcinácia proti EBV a antivírusová profylaxia môžu výrazne znížiť riziká a dopady posttransplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia.

OBSERVÁCIA

Pozri všeobecnú časť.

LYMFOBLASTOVÝ LYMFÓM T-PÔVODU

DEFINÍCIA

T-lymfoblastový lymfóm (T-LBL) je nádor zložený zo stredne veľkých lymfoblastov T-bunkovej línie, ktorý je v úzkom vzťahu k akútnej lymfoblastovej leukémii (ALL) T-radu. Na rozdiel od tejto leukémie sa lymfoblastový lymfóm manifestuje ako solídna nádorová masa a infiltrácia kostnej drene je menšia než 25 %.

Kód ICD-O pre T-LBL M9729/35

incidencia	približne 2 – 4 % všetkých NHL
medián veku v čase diagnózy	neskorý detský a adolescentný vek
pomer muži:ženy	2 – 3:1
fenotyp	TdT+, CD7+, CD2+/-, CD3+/-, CD5+/-, CD10+/-, CD4+/-, CD8+/-, CD45 RO-/+ , CD79a-/+
genetika	popisované sú rôzne odchýlky, žiadna však nie je typická pre túto diagnózu (preskupenie TCR génov a IgH, cytogenetické abnormality)
patogenéza	
bunkový pôvod	skoré štádiá T-lymfocytov, lymfoblasty

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Klinicky sa T-lymfoblastový lymfóm väčšinou prejavuje rýchlym zväčšením mediastinálnych a supraklavikulárných uzlín, čo spôsobuje kašeľ, dýchavicu a/alebo útlak hornej dutej žily (HDŽ). Tento útlak sa prejavuje opuchom tváre, hornej časti hrudníka a horných končatín, niekedy lividným sfarbením kože a zväznením žíl, bolesťami v oblasti hrudníka. Priamym prerastaním je často postihnutý perikard a pleura s prítomným výpotkom, ktorý je potrebné pri veľkom rozsahu a ťažkostiach (dyspnoe, pokles tlaku krvi) odsáť punkciami. Asi v 20 % novozistených lymfoblastových lymfómov je prítomná infiltrácia centrálného nervového systému (CNS), ktorá prevažne postihuje leptomeningeálne priestory. CNS je tiež častým miestom relapsov, najmä pri chýbajúcej preventívnej (profylaktickej) liečbe CNS. Postih mozgového parenchýmu je menej častý. Často je prítomná infiltrácia kostnej drene, ktorá môže spôsobiť pokles hematologických parametrov (erytrocytov a trombocytov) a viesť k leukocytóze. Zriedkavo sú postihnuté mimouzlinové lokality: prsníky, kosti, pohlavné orgány, pečeň, slezina, koža. Dominantný postih vnútrobrušných lymfatických uzlín nie je častý.

Okrem lokálnych príznakov môže byť ochorenie sprevádzané systémovými príznakmi – teploty, potenie a chudnutie, tzv. B-symptomatológia. Keďže ide o veľmi agresívny typ lymfómu, príznaky vzniknú spravidla náhle a rýchlo sa zhoršujú.

Pri laboratórnom vyšetrení krvi nachádzame zvýšenú sedimentáciu (FW), anémiu, leukocytózu, trombocytopéniu, často ako prejav infiltrácie kostnej drene, zvýšené hodnoty laktátdehydrogenázy (LDH) a kyseliny močovej, ktoré sú prejavom rýchleho rastu nádoru.

T-lymfoblastový lymfóm je v čase stanovenia diagnózy v 70 – 75 % v III. alebo IV. klinickom štádiu. Infiltrácia kostnej drene je prítomná v 30 – 40 % prípadov. Histologicky je obraz T-lymfoblastového lymfómu identický s obrazom akútnej lymfoblastovej leukémie T-radu. Obe diagnostické jednotky sa odlišujú iba samotným priebehom ochorenia. Pri T-LBL je infiltrácia kostnej drene 25 % a je dominantná lymfadenopatia.

prejavy ochorenia		frekvencia výskytu (%)
počet leukocytov	50 000/ μ l	90
	> 50 000/ μ l	10
infiltrácia kostnej drene		30 – 40
mediastinálny tumor		50 – 90
pleurálny výpotok		40
postihnutie ostatných orgánov		10
lymfadenopatia		70
infiltrácia CNS		20
B-symptómy		30
zvýšené hodnoty LDH		85
štádium ochorenia	I/II	20 – 30
	III/IV	70 – 80

PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Doteraz neboli definované prognostické faktory. Najčastejšie sa ako faktory, ktoré majú vplyv na celkové prežívanie či trvanie remisie, uvádzajú vyšší vek, leukocytóza, anémia, prítomnosť lymfoblastov v periférnej krvi, vysoká hladina LDH, štádium III/IV a čas na dosiahnutie remisie viac ako 8 týždňov. Tieto parametre nie sú však (vzhľadom na malé súbory a retrospektívne hodnotenia) reprodukovateľné a použiteľné na stanovenie prognózy.

TERAPIA

Na rozdiel od liečby akútnej lymfoblastovej leukémie T-radu presný režim [kombinácie chemoterapeutík, dávky chemoterapeutík, dĺžka liečby, dávka rádioterapie, ako aj postavenie vysokodávkovanej chemoterapie s autológou alebo alogénnou transplantáciou pri T-lymfoblastovom lymfóme] nie je stanovený. Používa sa Stanfordský protokol, hyper-CVAD, modifikovaný hyper-CVAD, LSA₂L₂ režim, alebo režimy, ktoré sa používajú pri liečbe ALL. Liečba chemoterapiou CHOP alebo podobným režimom (napr. MACOP-B) je insuficientná.

Princípy chemoterapie

→ Základná schéma terapeutických režimov:

- Cytoredukcia. Liečba sa podáva pri veľkej tumoróznej mase a leukocytóze, jej cieľom je znížiť riziko vzniku rozpadového syndrómu.
 - najčastejšie používané lieky: steroidy, cyklofosfamid
- Indukcia. Liečba, ktorá má navodiť kompletnú remisiu ochorenia.
 - najčastejšie používané lieky: cyklofosfamid, antracyklíny, vinkristín, steroidy, cytozín arabinozid (AraC), L-asparagináza
- Udržiavacia liečba: 6-merkaptopurín, metotrexát (MTX)
- Intenzifikácia je liečba zaradená do udržiavacej liečby.
 - najčastejšie používané lieky: metotrexát, L-asparagináza, etopozid

→ Počas liečby sa aplikuje intratekálna profylaktická chemoterapia (MTX, AraC, steroidy). Postavenie preventívnej rádioterapie na CNS nie je presne definované (odporúčaná dávka je 24 Gy).

→ Rádioterapia na mediastínum. Dávka, veľkosť ožarovacieho poľa a časové zaradenie (v rámci indukcie, po indukcii) nie sú jednoznačne definované.

→ Vysokodávkovaná chemoterapia s autológou alebo alogénnou transplantáciou v I. kompletnej remisii nie je jednoznačne definovaná.

→ Možnou komplikáciou v úvode liečby je rozpadový syndróm. Zmierniť až zabrániť jeho vzniku sa dá zaradením cytoredukcie do liečby, dostatočnou hydratáciou, alkalizáciou moča a aplikáciou alopurinolu.

Relaps

Najvyššie riziko relapsu/progresie ochorenia je počas prvého roka po ukončení liečby. Po 2. roku riziko relapsu prudko klesá.

Liečba pri relapse

→ navodenie 2. kompletnej remisie ochorenia chemoterapeutikami uvedenými pri I. línii,

→ vysokodávkovaná liečba s alogénnou alebo autológou transplantáciou (ak nie je dostupný vhodný darca, pri kontraindikácii alogénnej transplantácie)

PROGNÓZA

Závisí od použitého protokolu a iniciálneho štádia ochorenia. 62 – 100 % pacientov dosiahne kompletnú remisiu a 45 – 70 % preživa bez ochorenia. Keďže relaps ochorenia zle odpovedá na liečbu, je snaha už iniciálne liečiť toto ochorenie agresívne.

BLASTICKÝ LYMFÓM Z NK-BUNIEK

DEFINÍCIA

Blastický lymfóm z NK buniek je lymfóm zložený z morfoloicky a fenotypovo nezrelých buniek podobných lymfoblastom, ktoré majú súvis s NK-líniou, pričom časť prípadov môže pozostávať z prekursorov NK-buniek. Podľa najnovších poznatkov je tento nádor podobný, ak nie identický s tzv. hematodermickým CD56+ kožným nádorom.

KÓD ICD-O M 9727/35

incidencia	zriedkavé ochorenie
medián veku v čase diagnózy	stredný alebo vyšší vek
pomer muži:ženy	neurčený
fenotyp	sCD3-, CD56+, CD4+/-, CD43+/-, CD68-/+, CD2-/+, CD7-/+, cCD3ε-/+, granzyme B-/+, TIA-1-/+, perforin-/+, TdT-/+, CD34-/+
genetika	EBV negat, bez špecifických chromozómových aberácií
patogenéza	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie má tendenciu postihovať mnohopočetné miesta, s predilekčným postihnutím kože. Môžu byť postihnuté lymfatické uzliny, mäkké tkanivá, kostná dreň, veľmi zriedkavo sa primárne vyskytuje v nosnej dutine. Malígne bunky sa môžu nachádzať v periférnej krvi. V typickom prípade pacient má extranodálny tumor, najčastejšie kožnú léziu, môže byť prítomná lymfadenopatia a väčšinou pacienti majú diseminovanú formu ochorenia

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

DIAGNÓZA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti. Vzhľadom na to, že pozitivita CD 56 môže byť prítomná v lymfoblastových a myeloidných prekursoroch, diagnostické odlíšenie blastického NK- lymfómu od ALL a AML môže byť stanovené len v neprítomnosti pozitivity antigénov T-bunkovej alebo myeloidnej línie.

PROGNÓZA

Klinický priebeh je agresívny so zlou odpoveďou na liečbu, používanú pri liečbe NHL. Parciálna odpoveď sa pozorovala pri liečbe používanej pri akútnych typoch leukémie. Lepšiu prognózu majú pacienti s lokalizovanou kožnou formou ochorenia.

LIEČBA

Optimálna liečba nie je známa, CHOP-like režimy, schémy používané pri akútnych leukémiách, vysoko-dávkovaná chemoterapia s autológou transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek.

T-BUNKOVÁ PROLYMFOCYTOVÁ LEUKÉMIA

DEFINÍCIA

T-bunková prolymfocytová leukémia je biologicky agresívne leukemické nádorové ochorenie tvorené proliferáciou stredne veľkých prolymfocytov, ktoré majú fenotyp zrelých postýmusových buniek. Nádorové bunky cirkulujú v periférnej krvi a infiltrujú kostnú dreň, lymfatické uzliny a ďalšie lymfatické, krvotvorné a iné orgány (najmä pečeň a kožu).

KÓD ICD-O pre T-bunkovú prolymfocytovú leukémiu M9834/35

incidencia	20 % všetkých prolymfocytových leukémií
medián veku v čase diagnózy	65 rokov
pomer muži:ženy	1,3:1
fenotyp	TdT-, CD2+, CD5+, CD7+, sCD3+/-, cCD3+, CD4+/-, CD8-/+ CD25-, CD56-, CD52+
genetika	inv(14), t(14;14), trizómia 8q, del 12p13, del 11q23 postihujúca ATM gén, rearanžovanie TCR
patogenéza	strata alebo bialelická mutácia ATM (ataxia teleangiectasia) génu môže viesť k aktivácii (TCL-1) T-cell lymphoma-1 génu a k proliferácii malígneho klonu
varianty	malobunková (20 %), cerebriformná (5 %)

U 60 % pacientov sú bunky CD4+, CD8-, v 25 % je koexpresia CD4 a CD8, v 15 % sú bunky CD4-, CD8+.

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Najčastejšími klinickými prejavmi sú splenomegália, lymfadenopatia, hepatomegália a výrazná lymfocytóza, často nad $100 \times 10^9/l$. Infiltrácia kože sa pozoruje u 20 % pacientov. Častá je anémia a trombocytopenia. V priebehu ochorenia často vzniká pleurálny výpotok, ascites a postihnutie CNS. Celkové prežívanie je krátke s mediánom cca 6 – 7 mesiacov.

STAGING

Nebol vypracovaný.

DIAGNOSTIKA

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

Štandardná liečba doposiaľ nie je známa. Konvenčná liečba ako alkylačné látky, CHOP vedie ku krátko-trvajúcej odpovedi (3 mesiace). 2-deoxykoformycín – 40 % celkových odpovedí (12 % kompletných remisíí). Alemtuzumab – 76 % celkových odpovedí (60 % kompletných remisíí). Je možná konsolidačná liečba auto-lógnou alebo alogénnou transplantáciou v prvej kompletnej remisii, prípadne minialotransplantácia.

T-BUNKOVÁ LEUKÉMIA Z VEĽKÝCH GRANULÁRNYCH LYMFOCYTOV

DEFINÍCIA

T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov (T-LGL) je heterogénne ochorenie charakterizované pretrvávajúcim vzostupom (> 6 mesiacov) veľkých granulárnych lymfocytov v periférnej krvi v rozmedzí $2-20 \times 10^9/l$, bez identifikovateľnej príčiny.

KÓD ICD-O pre T-LGL M9831/35

incidencia	2 – 3 % všetkých chronických lymfatických leukémií
medián veku v čase diagnózy	55 – 60 rokov
pomer muži:ženy	1:1
fenotyp	CD3+, TCR $\alpha\beta$ +, CD2+, CD4-, CD8+ (zriedkavé varianty CD4+ a CD8-/+), CD56-/+, CD57+, perforin+, TIA-1+
patogenéza	neznáma
genetika	rearanžovanie TCR
varianty	bežný (80 %), zriedkavé (20 %)

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Tretina pacientov s T-bunkovou leukémiou z veľkých granulárnych lymfocytov je v čase diagnózy asymptomatická. Počiatočnými príznakmi bývajú infekcie. Prítomné sú B-symptómy (20 – 30 %), splenomegália (20 – 50 %), hepatomegália (20 %) a kožné infiltráty (25 %). Postihnutie kostnej drene je časté. Koincidencia s reumatoidnou artritídou je v 20 – 30 %, býva tiež súvislosť s inými sérologickými abnormalitami (pozitív. RF 60 %, ANF 40 %, protilátky proti neutrofilom 40 %). Počet leukocytov býva normálny alebo mierne zvýšený (medián $8 \times 10^9/l$), častá je neutropénia (80 %), medián počtu LGL je $1,5 \times 10^9/l$, anémia a trombocytopénia. Medián prežívania je viac ako 10 rokov (13,5 rokov).

STAGING

Nebol vypracovaný.

DIAGNOSTIKA

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

T- LGL má roky indolentný priebeh, štandardná liečba nebola definovaná. V liečbe sa používa prednizón, cyklosporín A, nízke dávky metotrexátu (kompletná remisia 50 %), cyklofosfamid + prednizón (celková odpoveď 66 %).

AGRESÍVNA LEUKÉMIA Z NK-BUNIEK

DEFINÍCIA

Agresívna leukémia z NK-buniek (ANKL) je systémová proliferácia NK-buniek, ochorenie má obyčajne veľmi agresívny klinický priebeh.

KÓD ICD-O pre ANKL M9948/35

incidencia	neznáma
medián veku v čase diagnózy	37 rokov, v ázijskej populácii 36 rokov, v kaukazskej 60 rokov
pomer muži:ženy	1,9:1
fenotyp	CD2+, sCD3-, cCD3ε+, CD56+, CD57-,
genetika	neprítomnosť typických zmien, často del (6q) (q21q25)
patogenéza	súvis s EBV infekciou

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Do roku 2004 v anglicky publikovaných odborných časopisoch bolo popísaných 73 prípadov, z ktorých 71,2 % bolo z ázijskej a 24,6 % z kaukazskej populácie. Agresívna leukémia z NK-buniek vzniká *de novo*, alebo jej predchádzajú chronické ochorenia ako asymptomatická lymfocytóza alebo lokalizované ochorenie. Prítomné sú febrility (91 %), hepatosplenomegália (83 %), izolovaná splenomegália alebo hepatomegália (16 %), lymfadenopatia (50 %) a postihnutie kože (30 %). Postihnutie iných orgánov a tkanív v čase diagnózy alebo v priebehu ochorenia bolo v 15 prípadoch. Najčastejšie je postihnutie CNS a GIT systému. Sú prítomné abnormálne lymfocyty v periférnej krvi (93 %), anémia (100 %), neutropénia (50 %), trombocytopenia (75 %), zvýšené hodnoty pečeňových testov. Infiltrácia kostnej drene v 7 prípadoch menej ako 10 %, v 3 prípadoch v rozmedzí 10 - 19 % a 32 prípadoch viac ako 19 %. Často je prítomný hemofagocytový syndróm.

Priebeh ochorenia je fatálny. Medián prežívania je 61 dní. Kratšie prežívajú pacienti s EBV pozitivitou (45 dní) verzus EBV negatívni (136 dní).

STAGING

Nebol vypracovaný.

DIAGNOSTIKA

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

Štandardná liečba nebola stanovená, skúšajú sa CHOP-like režimy, autológna a alogénna transplantácia.

T- BUNKOVÁ LEUKÉMIA/LYMFÓM DOSPELÝCH

DEFINÍCIA

T-bunková leukémia/lymfóm dospelých je periférny T-bunkový nádor zložený z nápadne pleomorfných (periférnych) lymfoidných buniek, ktorý klinicky prebieha zvyčajne ako diseminovaná systémová choroba, ktorá obyčajne súvisí s infekciou vírusom HTLV-1.

KÓD ICD-O M9827/35

incidencia	2 – 5 prípadov /100 000 obyvateľov v endemických oblastiach
medián veku v čase diagnózy	47 - 65 rokov
pomer muži:ženy	1,3 - 2,2:1
fenotyp	CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD7-, HLA-DR+, CD25+
genetika	typická abnormalita neexistuje, častá trizómia 7,6q-,14q+, klonálna integrácia HTLV-1 génu vo všetkých prípadoch, rearanžovaný TCR gén
patogenéza	súvislosť s vírusom HTLV-1
formy	akútna forma (55 – 60 %), lymfóm (20 - 25 %), chronická a tlejúca forma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Infekcia HTLV-I sa vyskytuje v určitých oblastiach. Séropozitivita populácie na HTLV-1 v juhozápadnom Japonsku je od 6 do 20 %. Ďalšími endemickými oblasťami sú Karibské ostrovy, Nová Guinea, centrálna Afrika a Južná Amerika. Riziko vzniku ochorenia pre séropozitívnu populáciu po viac ako 20 rokoch infekcie je 1 - 5 %. Pre akútnu formu je charakteristická lymfadenopatia, organomegália, leukocytóza, hyperkalcémia, kožné lézie a rýchly fatálny priebeh. Prežívanie akútnej a lymfómovej formy je od 2 týždňov do 1 roka. Chronická a tlejúca forma pripomína mycosis fungoides.

STAGING

Nebol vypracovaný.

DIAGNOSTIKA

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

V liečbe sa používa kombinovaná chemoterapia, deoxykoformicín, IFN- α , zidovudín, avšak liečba je neúspešná. Chronická a tlejúca forma sa lieči ako mycosis fungoides, je možný prechod ochorenia do akútnej formy.

EXTRANODÁLNY NK/T-BUNKOVÝ LYMFÓM NAZÁLNEHO TYPU

DEFINÍCIA

Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu je prevažne extranodálne vznikajúci nádor s nejednotnou morfológiou nádorových buniek so sklonom k angiocentrizmu a následnej nekrotizácii a deštrukcii tkaniva. Fenotyp nádorových buniek je tiež nejednotný (NK- alebo T-cytotoxický fenotyp). Vyskytuje sa nielen v nosovej a paranazálnych dutinách, ale aj v iných extranodálnych lokalizáciách (v koži, GIT-e, testes, obličkách, horných dýchacích cestách, zriedkavo v oku a orbite).

KÓD ICD-O M 9719/35

incidencia	zriedkavé ochorenie
medián veku v čase diagnózy	50 – 55 rokov
pomer muži:ženy	častejší u mužov
fenotyp	CD2+, sCD3-, granzyme B+, TIA-1+, perforin+, CD4-, CD5-, CD8-, TCR β -, TCR δ -, CD16-, CD57-, EBV+
NK-typ	cCD3 ϵ +, CD56+
T-typ	cCD3 ϵ +, CD56-
genetika	rearanžovaný TCR gén pri T-fenotype, expresia EBV, nie je špecifická cytogenetická abnormalita, často del(6)(q21q25) alebo i(6)(p10)
patogenéza	súvis s EBV infekciou

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje v Ázii, v centrálnej a južnej Amerike. V prípade nazálneho NK/T-bunkového lymfómu sa prejavuje ako deštruktívny tumor strednej časti tváre (lethal midline granuloma). U 80 % pacientov je lokalizovaný v štádiu I/II, ale skoro diseminuje do kože, GIT, testes, orbity a CNS. Po liečbe má 50 % pacientov relaps v mieste primárneho výskytu, systémová progresia sa vyskytuje u 25 % pacientov. Sú prítomné celkové príznaky, niekedy je ochorenie spojené s hemofagocytovým syndrómom. Ak sa lymfóm nachádza mimo oblasť nosa, má horšiu prognózu (medián prežitia menej ako 1 rok), rýchlo diseminuje a len asi 20 % pacientov je v čase stanovenia diagnózy v štádiu I.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

PROGNÓZA

Ochorenie je vysokoagresívne s mediánom prežívania menej ako 12 mesiacov. Dlhodobo prežíva 20 – 80 % pacientov v štádiu I, bez bulky ochorenia. Ak je ochorenie lokalizované len na kožu, medián prežívania je 27 mesiacov.

LIEČBA

Systémová chemoterapia je málo úspešná, CHOP-like režimy, rádioterapia, potrebná je CNS profylaxia, v kompletnej remisii skorá transplantácia kostnej drene (autológna, alogénna) pri relapse režimy s platinou. Pri chemosenzitivnom relapse transplantácia kostnej drene.

T-BUNKOVÝ LYMFÓM ZDRUŽENÝ S ENTEROPATIOU

DEFINÍCIA

T-bunkový lymfóm zružený s enteropatiou je nádor z buniek zodpovedajúcich intraepitelovým lymfocytom T-radu tenkého čreva s heterogenitou morfológického obrazu a klinického priebehu, a to najmä v závislosti od stupňa blastickéj transformácie nádorových buniek. Vyskytuje sa najmä v súvislosti s malabsorpčným syndrómom.

KÓD ICD-O M9717/35

incidencia	extrémne zriedkavé ochorenie, < 1 % NHL
medián veku v čase diagnózy	50 rokov
pomer muži:ženy	3:1
fenotyp	CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8-/+, CD103+, CD45RO+, TIA-1+, granzyme B -/+, $\alpha\beta$ TCR+
genetika	rearanžovanie TCR génu, zmeny chromozómu 9q,7q, 5q, 1q, delécia 8p,13q, 9p
patogenéza	súvis s malabsorpčným syndrómom, najmä s celiakiou

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Tento nádor môže vzniknúť buď u detí a mladých pacientov s anamnézou celiakie, zistenej v detskom veku, alebo u dospelých pacientov. U dospelých pacientov sa zisťuje následne po rôzne dlhej anamnéze malabsorpcie diagnostikovanej v dospelosti, alebo súčasne s diagnózou malabsorpcie. Lymfóm je lokalizovaný v tenkom čreve. Najčastejšími symptómami sú bolesť brucha (84 %), úbytok hmotnosti (81 %), hnačky (39 %) a vracanie (29 %). U pacientov môže vzniknúť perforácia alebo obštrukcia tenkého čreva. U tretiny pacientov sú prítomné B-príznaky. Obdobie trvania celiakie pred diagnózou lymfómu je od 3 - 20 rokov. Na lymfóm sa má pomyšľať u pacientov s celiakiou v strednom veku a u pacientov, u ktorých po období stabilnej celiakie dochádza k zhoršovaniu ochorenia napriek bezgluténovej diéte.

DIAGNÓZA

Vo väčšine prípadov je diagnóza stanovená laparoskopicky alebo biopticky. Pri endoskopickej biopsii odlíšenie od nenádorovej T-lymfoproliferácie spojenej s malabsorpciou nie je jednoduché. Pacienti môžu byť operovaní pre náhlu brušnú príhodu. Chirurgický zákrok pozostáva z resekcie čreva s biopsiami pečene a mezenterických uzlín. Lymfóm môže byť solitárny alebo diseminovaný do lymfatických uzlín, pečene, omenta, hrubého čreva. Tumor spôsobuje cirkulárne exulcerácie črevnej steny, čo vedie k perforácii alebo obštrukcii čreva. V kostnej dreni je častá anémia, lymfopénia, infiltrácia kostnej drene je menej častá (cca 10 %). Rozsah tumoru sa určuje štandardnými laboratórnymi a zobrazovacími vyšetreniami ako pri iných typoch malých lymfómov.

STAGING

Pozri všeobecná časť.

Prognóza: medián prežívania je 7,5 mesiaca. 1-, resp. a 5-ročné prežívanie je cca 30 – 40 %, resp. 11 – 20 %. Päť rokov bez známok ochorenia prežíva menej ako 5 % pacientov.

LIEČBA

Systémová chemoterapia je málo účinná. Používa sa CHOP režim, pri relapse záchranné režimy PACE-BOM, ESHAP a následne autológna transplantácia. Pacienti často zomierajú na chirurgické komplikácie, intenzívnej liečbe často bráni zlý celkový stav.

HEPATOSPLENICKÝ $\gamma\delta$ T-BUNKOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

Hepatosplenický $\gamma\delta$ T-bunkový lymfóm je primárne extranodálny lymfóm. Ochorenie prebieha zvyčajne ako systémové ochorenie s infiltráciou sínusov kostnej drene, sleziny a pečene. Nádorové bunky vykazujú $\alpha\beta$ alebo $\gamma\delta$ typ klonálne rearanžovaného T-bunkového receptora.

KÓD ICD-O M 9716/35

incidencia	extrémne zriedkavé ochorenie
medián veku v čase diagnózy	34 rokov
pomer muži:ženy	2:1
fenotyp	CD2+, CD3+, CD5-, CD7-/+, CD4-/+, CD8-/+, CD56+/-, $\gamma\delta$ TCR+, TIA-1+
genetika	iso 7q, monozómia 6, 10, trizómia 8,
patogenéza	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Všetci pacienti majú splenomegáliu, dve tretiny majú hepatomegáliu, lymfatické uzliny nie sú zväčšené. Takmer všetci pacienti majú trombocytopéniu, dve tretiny pacientov majú anémiu a B-príznamy a polovica má leukopéniu. Sporadicky je prítomná leukocytóza s nálezom malígnych buniek. Všetci pacienti majú v čase stanovenia diagnózy infiltráciu kostnej drene a patria k vysokorizikovej skupine. U časti pacientov toto ochorenie vzniklo po období imunosupresívnej liečby pre transplantáciu obličiek, príp. liečbu iných ochorení. Všetci títo pacienti mali vyšší počet gama/delta T-lymfocytov v dôsledku chronickej antigénnej stimulácie. Progresia ochorenia je často v mieste primárneho nálezu s nálezom splenomegálie, hepatomegálie, postihnutia kostnej drene. S progresiou dochádza k zvýrazneniu trombocytopénie, k možnému postihnutiu kože slizníc a obličky, možná je aj leukemizácia ochorenia.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

DIAGNÓZA

Diagnostická splenektómia nie je potrebná, k diagnóze často stačí imunohistochemické vyšetrenie infiltrátov v biopsii kostnej drene s nálezom CD3+, CD8-, TIA+/granzyme B-lymfocytov a ich lokalizácia v sínusoch. Variantom však môže byť ochorenie s pozitivitou $\alpha\beta$ TCR. V diagnostike možno využiť aj biopsiu pečene.

LIEČBA

Prognóza ochorenia je nepriaznivá, 2/3 pacientov odpovedá na indukčnú liečbu, z toho 2/3 má kompletnú remisiu, 1/3 parciálnu remisiu. Medián prežívania je 16 mesiacov. Štandardná liečba nie je stanovená. V prvej línii sa podáva CHOP-like alebo režimy s platínou +Ara-C. Konsolidačná a záchranná vysokodávkovaná liečba nepredĺži život. Sú popísané kompletné remisie po deoxykoformicíne, avšak chýba dlhšie sledovanie.

PODKOŽNÝ T-BUNKOVÝ LYMFÓM (PODOBNÝ PANIKULITÍDE)

DEFINÍCIA

Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulitíde je lymfóm z cytotoxických T-buniek s prevládajúcim výskytom hojne nekrobioticky zmenenej infiltrácie podkožných tkanív, ktorý sa skladá z rôzne veľkých atypických lymfoidných buniek.

KÓD ICD-O M9708/35

incidencia	extrémne zriedkavé ochorenie
medián veku v čase diagnózy	43 rokov
pomer muži:ženy	1:1
fenotyp:	$\alpha\beta$ TCR+, CD3+, CD4-, CD8+, CD30-, CD56-, granzyme B+, TIA-1+
variant	$\gamma\delta$ TCR+, CD4-, CD8-, CD56+
genetika	rearanžovanie TCR génu
patogenéza	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa vyskytuje u dospelých, ale aj u detí. Pacienti majú jedno alebo viacej ložísk na koži, resp. v podkoží dolných končatín. Ložiská pripomínajú lipómy. Lézie v typických prípadoch sú lokalizované na dolných končatinách. Časom vznikajú nové, niektoré môžu spontánne vymiznúť, ale ochorenie nakoniec progreduje. Systémové príznaky môžu byť prítomné. Ak je ochorenie komplikované hemofagocytovým syndrómom, choroba má rýchly priebeh. Prípady s alfa/beta TCR génom sú lokalizované v podkožnom tkanive a často majú indolentný priebeh. Forma ochorenia s gama/delta TCR rearanžovaným génom má veľmi zlú prognózu.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

DIAGNÓZA

Histologické a imunohistochemické vyšetrenie lézie, cytogenetické vyšetrenie, trepanobiopsia kostnej drene.

LIEČBA

Medián prežívania sú 2 roky, pacienti s indolentnou formou majú 5-ročné prežívanie vo viac ako 80 %. Optimálna liečba je neznáma, CHOP-like režimy vedú u 30 % pacientov k dlhodobým remisiám s mediánom celkového prežívania 27 mesiacov. Ďalšími terapeutickými možnosťami sú fludarabín, FMD, rádioterapia, CsA, kortikoidy, pri relapse vysokodávkovaná chemoterapia s ATPKB.

MYCOSIS FUNGOIDES A SÉZARYHO SYNDRÓM

DEFINÍCIA

Mycosis fungoides (MF) je lymfóm zo zrelých malých až stredne veľkých cerebriformných T-buniek, ktorý sa manifestuje prevažne ako nádor kože s typickým epidermotropizmom. Sézaryho syndróm (Ss) je podobný lymfóm zo zrelých malých až stredne veľkých cerebriformných T-buniek, ktorý bol považovaný za variant mycosis fungoides s agresívnejším priebehom. Charakterizuje ho erythrodermia, lymfadenopatia a prítomnosť nádorových buniek v periférnej krvi (typická triáda znakov).

KÓD ICD-O pre mycosis fungoides M9700/35 pre Sézaryho syndróm M9701/35

incidencia	0,4 – 0,9 prípadov /100 000 obyvateľov
medián veku v čase diagnózy	55 – 60 rokov, ale výskyt aj u detí
pomer muži:ženy	1,6 – 2:1
fenotyp: klasická forma	CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD45RO+, CD8-, zriedkavo (CD4-, CD8+), TIA+, granzyme B+ v 10 %
genetika	aberrantný fenotyp – strata pan T antigénov (CD2,CD3,CD5) rearanžovaný TCR gén, žiadna typická chromozómová translokácia nebola zistená, delécie 1p, 17p, 10q a 19, zmeny chromozómu 4q, 18,17q
patogenéza	je neznáma, súvis mycosis fungoides s chronickými kožnými zápalovými ochoreniami; vyššia produkcia IFN- reaktívnymi CD8+ cytotoxickými T-bunkami alebo NK-bunkami spôsobuje zvýšenú expresiu ICAM-1 a tvorbu C-X-C chemokínu IP-10 v keratinocytoch, ktorý je zodpovedný za epidermotropizmus. Pri Sézaryho syndróme dochádza k zvýšenej produkcii IL-4 malígnymi bunkami, ktorý inhibuje produkciu IFN je a následne dochádza k strate epidermotropizmu;
variantné formy	mycosis fungoides folikulotropná forma, pagetoidná retikulóza, granulomatózna forma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

V typických prípadoch ochorenie postihuje starších ľudí, má indolentný priebeh s pomalou progresiou počas rokov alebo desaťročí. Ochoreniu často predchádza premykotická alebo premalígna fáza s chronickou ekzematoidnou alebo atopickou dermatitídou, príp. inou formou kožného ochorenia v trvaní 4 až 10 rokov. U niektorých pacientov sú okrem kože postihnuté lymfatické uzliny, v pokročilom štádiu aj vnútorné orgány. V počiatocnom štádiu sú kožné eflorescencie lokalizované na miestach chránených pred slnkom. Ochorenie prebieha v troch štádiách: premykotické, ktoré je lokalizované, alebo difúzne, pre ktoré sú charakteristické povrchové ekzematózne alebo erytematózne eflorescencie, štádium infiltratívnych plakov a tumorózne štádium. V čase stanovenia diagnózy má 42 % pacientov ohraničené plaky na povrchu tela menšom ako 10 %, 30 % má generalizované plaky, 16 % má kožné tumory a 12 % pacientov má generalizovanú erythrodermiu. Lymfadenopatia je prítomná u 47 % všetkých pacientov s najvyššou frekvenciou v tumoróznom štádiu mycosis fungoides a u 80 – 90 % pacientov s erythrodermiou. Viscerálne postihnutie je najčastejšie v pečeni a kostnej dreni. Pri autopsii sa našla v 60 % infiltrácia pľúc a v 40 % prípadov infiltrácia kostnej drene.

Sézaryho syndróm je zriedkavé ochorenie a vyskytuje sa výlučne u dospelých. Pre ochorenie je typická vyššie popísaná triáda. Podľa ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) je Sézaryho syndróm definovaný jedným alebo viacerými kritériami: absolútny počet Sézaryho buniek v krvnom obraze $1,0 \text{ K}/\mu\text{l}$; dôkaz imunologických abnormalít (expanzia CD4+ populácie T-lymfocytov, ktorá vedie k pomeru CD4/CD8 > 10 , strata jedného alebo všetkých T-bunkových antigénov CD2, CD3, CD4 a CD5); dôkazom prítomnosti T-bunkového klonu molekulovými alebo genetickými metódami.

DIAGNÓZA

Diagnostický postup bol už uvedený vo všeobecnej časti, dôraz sa kladie na mnohopočetné histologické a imunohistologické vyšetrenia z kožných eflorescencií počas vývoja ochorenia. Určenie štádia vyžaduje dôkladné vyšetrenie kože a fyzikálne vyšetrenie, ako aj kvantifikáciu atypických cirkulujúcich T-lymfocytov použitím prietokovej cytometrie. Na odhalenie lymfadenopatie je potrebné použiť najcitlivejšie metódy - CT, PET. Klonalitu T-lymfocytov je možné dokázať molekulovým genetickým vyšetrením (Southern blot, PCR),

ktoré potvrdí rearanžovanie TCR (β alebo γ reťazca) génu. Ide o citlivú metódu, ktorá dokáže detegovať klonalitu aj vo včasných fázach ochorenia (dôkaz monoklonality neznamená automaticky malignitu, môže byť prítomný aj pri benígnych kožných ochoreniach).

PROGNÓZA

Závisí od štádia a zvlášť od typu a rozsahu kožných lézií a prítomnosti mimokožného postihnutia. 10-ročné prežívanie majú pacienti s lokalizovanými plakmi v 97 – 98 %, s generalizovanými plakmi v 83 %, v tumoróznom štádiu v 42 % a pacienti s uzlinovým postihnutím v 20 %. Je možný prechod do veľkobunkového T-lymfómu s agresívnym priebehom a mediánom prežívania od 2 do 22 mesiacov. Medián prežívania s viscerálnym postihnutím je od 24 do 30 mesiacov. Prežívanie pacientov so Sézaryho syndrómom, v porovnaní s mycosis fungoides je horšie, 5 rokov prežíva 24 – 33,5 %. Medián prežívania sú 2 – 4 roky. Väčšina pacientov zomiera na oportúnne infekcie.

TNMB klasifikácia:

- T1 ohraničené plakky < 10 % telesného povrchu
- T2 generalizované plakky \geq 10 % telesného povrchu
- T3 kožné tumory
- T4 generalizovaná erythrodermia

lymfatické uzliny

- N0 lymfadenopatia neprítomná, histológia uzliny negatívna
- N1 lymfadenopatia prítomná, histológia uzliny negatívna
- N2 lymfadenopatia neprítomná, histológia uzliny pozitívna
- N3 lymfadenopatia prítomná, histológia uzliny pozitívna

viscerálne orgány

- M0 bez postihnutia
- M1 s postihnutím

krv

- B0 žiadne cirkulujúce atypické (Sézaryho bunky)
- B1 prítomné cirkulujúce atypické (Sézaryho bunky)

podľa ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) z roku 2002 sa postihnutie krvi delí na:

- B0 bez postihnutia
- B1 neleukemické postihnutie krvi Sézaryho bunkami < 1,0 K/ μ l
- B2 leukemické postihnutie krvi:
 - a. Sézaryho bunkami 1,0 K/ μ l
 - b. CD4+/CD8+ > 10 s populáciou CD4+ CD7- > 40 % alebo CD4+ CD26- > 30 %
 - c. lymfocytóza s molekulovo-genetickým dôkazom T-bunkového klonu
 - d. prítomnosť chromozómovej abnormality T-bunkového klonu

KLINICKÉ ŠTÁDIÁ MYCOSIS FUNGOIDES:

- IA ohraničené plakky bez lymfadenopatie a bez histologického dôkazu
T1,NO,M0 infiltrácie uzliny alebo viscerálnych orgánov
- IB generalizované plakky bez lymfadenopatie a bez histologického dôkazu
T2,N0,M0 infiltrácie uzliny alebo viscerálnych orgánov
- IIA ohraničené alebo generalizované plakky s lymfadenopatiou, ale histológia
T1 alebo T2, N1, M0 uzliny a viscerálnych orgánov je negatívna
- IIB kožné tumory bez alebo s lymfadenopatiou, ale histológia uzliny
T3, N0 alebo N1, M0 a viscerálnych orgánov je negatívna
- III generalizovaná erythrodermia s/alebo bez lymfadenopatie, ale histológia
T4, N0 alebo N1, M0 uzliny a viscerálnych orgánov je negatívna

IVA T1-T4, N2 alebo N3, M0	akákoľvek kožná forma s histologickým dôkazom lymfatickej uzliny s/ alebo bez lymfadenopatie, bez postihnutia viscerálnych orgánov
IVB T1-T4, N0-N3, M1	akákoľvek kožná forma s akýmkoľvek nálezom na lymfatických uzlinách s postihnutím viscerálnych orgánov

LIEČBA:

štádium

IA	lokálna liečba (PUVA, lokálne ožiarenie nízkoenergetickými elektrónmi, lokálne cytostatiká)
IB/IIA	lokálna liečba (PUVA, lokálne ožiarenie nízkoenergetickými elektrónmi, lokálne cytostatiká), - pri rýchlej progresii celotelové ožiarenie nízkoenergetickými elektrónmi (TSEBT) - kombinovaná terapia (PUVA+IFN-alfa, TSEBT+IFN-alfa)
IIB	<u>lokalizované tumory:</u> lokálne ožiarenie nízkoenergetickými elektrónmi + lokálne cytostatiká, alebo PUVA <u>generalizované tumory:</u> TSEBT+ lokálne cytostatiká PUVA+IFN-alfa <u>pri relapse:</u> TSEBT+ extrakorporálna fotoforéza (ECP) retinoidy+ IFN-alfa TSEBT+ CHT
III	PUVA+IFN-alfa MTX, ECP, alemtuzumab, denileukín diftiox systémová CHT samostatne alebo v kombinácii s lokálnou liečbou fludarabín, 2-chlórdeoxyadenozín, deoxykoformicín
IV	PUVA+CHT (COP, CHOP, purínové analógy) TSEBT+ CHT TSEBT+ ECP denileukín diftiox, bexarotén alemtuzumab

Lokálna liečba

Kortikoidy dosahujú počas (medián) 9 mesiacov v štádiu T1 63 % kompletných remisií, 31 % parciálnych remisií.

Karmustin v štádiu T1 dosahuje 50 – 80 % kompletných remisií, v štádiu T2 25 – 75 % kompletných remisií. Dĺžka liečby 6 – 12 mesiacov, udržiavacia liečba 1 – 2 roky.

PUVA je účinná v počiatkových štádiách, 62 – 90 % kompletných remisií. Podáva sa 8-methoxypsoralen (0,4 – 0,6 mg/kg) a expozícia UVA o 1,5 – 2 hod. Frekvencia 2 – 3x týždenne, dĺžka liečby 2 – 6 mesiacov.

Celotelové ožiarenie nízkoenergetickými elektrónmi pozostáva z celkovej dávky 30 – 36 Gy. Dosahuje v skorých štádiách 56 – 96 % kompletných remisií.

Extrakorporálna fotoforéza je účinná hlavne u pacientov v štádiu erythrodermie – v kombinácii s rádioterapiou prežíva 2 roky 88 % pacientov. Pri použití samotnej rádioterapie 2 roky prežíva len 63 % pacientov.

Systémová liečba

Monoterapia cytostatikami sa používala v liečbe refraktérnej mycosis fungoides. Liečba pulznými dávkami kortikoidov, alkylačnými látkami alebo metotrexátom vedie až u 30 % pacientov ku kompletnej remisii, ale remisie sú krátkodobé. Metotrexát podávaný 2x týždenne je účinný až u 72 % pacientov.

Bexarotén je retinoid, ktorý sa podáva v dávke 300 mg/m²/deň. U pacientov refraktérnych na predchádzajúcu liečbu je celková odpoveď od 45 do 55 %. Medián času do odpovede je 180 dní, 1/3 pacientov relapsuje do 1 roka.

Pri používaní IFN-alfa v menej pokročilých štádiách ochorenia v niektorých štúdiách počet liečebných odpovedí dosahoval až 90 %. Vhodná je kombinácia s inými liečebnými modalitami.

Denileukín diftiox je konjugát difterického toxínu a IL-2. V dávke 9 alebo 18 µg/kg/d, 5 dní každé 3 týždne navodí celkovú odpoveď u 30 % pacientov (20 % parciálna remisia, 10 % kompletná remisia). Medián trvania remisie je 6,9 mesiaca.

Polychemoterapia dosahuje liečebné odpovede asi v 50 % prípadov, odpovede sú krátkodobé, menej než 6 mesiacov.

Liečba purínovými analógmi navodí celkovú odpoveď u 19 až 71 % pacientov s kompletnými remisiami od 2 do 25 %, nádejné výsledky boli dosiahnuté liečbou gemcitabínom.

Liečba Sézaryho syndrómu je podobná ako pri mycosis fungoides. Mimotelovou fotoforézou samo-

statne alebo v kombinácii s inými liečebnými postupmi (IFN-alfa) sa dosahuje celková odpoveď od 30 - 80 % a kompletná remisia od 14 – 25 %. Randomizované štúdie nepotvrdili účinnosť ECV režimu oproti nízkodávkovanej chemoterapii. Používa sa liečba nízkymi dávkami chlorambucilu (2 - 4 mg/deň) a prednizónu (10 - 20 mg/d) alebo MTX (5 – 25 mg/týždeň). Posledné štúdie potvrdzujú účinnosť bexaroténu a alemtuzumabu, ale na vyhodnotenie si ešte treba počkať.

PRIMÁRNY KOŽNÝ ANAPLASTICKÝ VEĽKOBUNKOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm je T-bunkový lymfóm, ktorý sa obyčajne manifestuje ako nádor postihujúci kožu, bez systémového rozsevu a ktorý sa skladá z CD30 pozitívnych anaplastických lymfoidných buniek T-fenotypu.

KÓD ICD-O M9718/35

incidencia	zriedkavé ochorenie
medián veku v čase diagnózy	60 rokov
pomer muži:ženy	1,5 – 2:1
fenotyp	CD4+, CD2+/-, CD5+/-, CD3+/-, CD45+/-, CD25+/-, granzyme B+, TIA-1+, perforin+, clusterin -, CD8-/+ , CD30+, EMA-/+, ALK-translokácia (2;5) chýba, rearanžovanie génu TCR v 60 % prípadov
genetika	neznáma
patogenéza	

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa prejavuje nodulami a tumormi, ktoré sú jednotlivito alebo v skupinách s veľkosťou viac ako 2 cm. Nachádzajú na končatinách, hlave a krku a často exulcerujú. K spontánnej regresii dochádza v 25 %. Postihnutie regionálnych lymfatických uzlín nezhoršuje prognózu. Nie je odlišná prognóza s anaplastickou pleomorfnou alebo imunoblastickou morfológiou. Prognóza ochorenia je priaznivá, 10-ročné prežívanie je v 90 %. Sú popísané spontánne regresie ochorenia.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

DIAGNÓZA

Histologické a imunohistochemické vyšetrenie eflorescencie, cytogenetické vyšetrenie, zobrazovacie metódy na zistenie rozsahu lymfómu.

LIEČBA

Rádioterapia alebo chirurgické odstránenie je metódou voľby pri málopočetných prejavoch. Pri rozsiahlejšom postihnutí je účinná rádioterapia alebo metotrexát v nízkych dávkach. Pri progresívnejšom priebehu ochorenia je vhodná systémová chemoterapia obsahujúca doxorubicín.

PERIFÉRNÝ T-BUNKOVÝ MALÍGNÝ LYMFÓM, BLIŽŠIE NEŠPECIFIKOVANÝ

DEFINÍCIA

Periférny T-bunkový, bližšie nešpecifikovaný lymfóm je nádor zo zrelých T-buniek, ktorý nezodpovedá žiadnej z iných známych kategórií periférnych T-bunkových lymfómov. Napriek morfolologickej heterogenite nádorov tejto skupiny nemožno individuálne nádory pričleniť ku žiadnej zo známych samostatných klinických jednotiek skupiny NHL T-pôvodu.

KÓD ICD-O M9702/35

incidencia	v západných krajinách tvorí polovicu periférnych T-bunkových lymfómov
medián veku v čase diagnózy	50 – 60 rokov
pomer muži:ženy	1:1
fenotyp	CD3+, CD4+/-, CD2+/-, CD5+/-, CD7+/-, CD43+, CD45RO+, CD8-, CD30-/+ , časté aberantné fenotypy,
genetika	nebola definovaná žiadna typická genetická abnormalita, popísaných množstvo cytogenetických zmien - trizómia 3, abnormality 7q, 9q; delécie 6q, 13q, 5q, 9p, 10q, 12q, rearanžovanie T-bunkového génu
patogenéza	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Pre túto heterogénnu skupinu je charakteristické, že ochorenie je v čase diagnózy v pokročilom štádiu s rýchlou disemináciou, agresívnym správaním a veľmi zlou prognózou. Okolo 75 % pacientov je v štádiu III alebo IV, viac ako 2/3 pacientov má orgánové postihnutie. Najčastejšie je infiltrovaná kostná dreň (1/3 prípadov), slezina (1/4) pečeň (12 %) Waldeyerov okruh (10 %) a koža (10 %). Bulky ochorenie má asi 15 % pacientov. Okolo 50 % pacientov má systémové príznaky. Typ „Lennertov lymfoepiteloidný lymfóm“ postihuje väčšinou tonzily. Malígne bunky sa často nachádzajú v periférnej krvi. Môžu byť prítomné paraneoplastické príznaky ako eozinofília, pruritus alebo hemofagocytový syndróm. Pre prognózu je najdôležitejší vek, stav pacienta, hodnoty laktátovej dehydrogenázy a postihnutie kostnej drene. Delécie 5q, 12q možno zahŕňajú zmeny génov, ktoré sú zodpovedné za progresiu ochorenia.

DIAGNÓZA

Histologické, imunohistochemické a imunofenotypické vyšetrenie. Prítomná je difúzna alebo parakortikálna infiltrácia lymfatickej uzliny so zmazaním normálnej architektúry. Cytologické spektrum je extrémne široké, vo väčšine prípadov prevládajú stredne veľké alebo veľké bunky s nepravidelným pleomorfným jadrom s výraznými jadierkami, mitózy sú početné. Často sú prítomné RS-like bunky. V bioptickom obraze je nápadná prítomnosť epiteloidných vén a reaktívnych eozinofilov, plazmocytov, histiocytov a epiteloidných buniek.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

Ako pri agresívnych lymfómoch, podľa niektorých autorov s horšou prognózou ako pri difúznom veľkobunkovom lymfóme B-pôvodu. Na vysokodávkovanú chemoterapiu s autológnou transplantáciou kostnej drene ako súčasť liečby 1. voľby nie sú jednoznačné názory. Skúša sa fludarabín, alemtuzumab. 5-ročné prežívanie je od 25 do 45 %.

ANGIOIMUNOBLASTOVÝ T-BUNKOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm (AILD) je nádor zo skupiny PTCL, ktorý sa prejavuje ako systémové ochorenie postihujúce najmä lymfatické uzliny s typickou proliferáciou arborizujúcich postkapilárnych venúl folikulových dendritických buniek.

KÓD ICD-O pre AILD M 9705/35

incidencia	1 – 2 % všetkých NHL, 18 % PTCL
medián veku v čase diagnózy	59 rokov
pomer muži:ženy	1,4:1
fenotyp	CD4+, CD3+, CD45+ CD45RO+, CD10+, častá CD21/CD23/CD35+ proliferácia folikulových dendritických buniek,
genetika	reanžovanie TCR, IgH génu
patogenéza	infekcia EBV

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa prejavuje v typických prípadoch generalizovanou lymfadenopatiou, zvýšenými teplotami, hmotnostným úbytkom, kožným rašom, polyklónnou hypergamaglobulinémiou, hepatosplenomegáliou, autoimúnnymi prejavmi ako napr. pozitívnym Coombsovým testom a častými infekciami. Predpokladá sa, že približne v jednej tretine ochorení, kde sa nedá dokázať reanžovanie TCR-génu, ide o včasné štádium choroby. Často sa dá dokázať EBV v lymfatických uzlinách, v koži pri kožnom postihnutí sa prítomnosť vírusu dokáže len výnimočne. Ochorenie sa manifestuje najčastejšie v klinickom štádiu III a IV. Priemerné prežívanie je 2 – 3 roky.

DIAGNÓZA

Histologické vyšetrenie lymfatických uzlín, dôkaz klonality imunologickými a molekulárne biologickými metódami.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

Rádioterapia sa používa paliatívne na veľké lymfómové masy. V niektorých prípadoch môže aj monoterapia kortikoidmi dosiahnuť dlhšie remisie. Bola popísaná úspešnosť IFN alfa a CsA. Vo väčšine prípadov má ochorenie agresívny priebeh a liečba je podobná ako pri iných agresívnych lymfómoch spolu s použitím vysokodávkovanej chemoterapie a autológnej transplantácie.

ANAPLASTICKÝ VEĽKOBUNKOVÝ LYMFÓM (ALCL)

DEFINÍCIA

Anaplastický veľkobunkový lymfóm je T-bunkový lymfóm tvorený proliferáciou nádorových buniek, ktoré v individuálnych prípadoch môžu dosahovať rôznu veľkosť, obvyčajne ide o veľké anaplastické CD30+ bunky s hojnou cytoplazmou a polymorfným jadrom. Na rozdiel od primárneho kožného typu ide o systémové ochorenie.

KÓD ICD-O pre ALCL M9714/35

incidencia	0,25 – 0,5 prípadov/100 000 obyvateľov
medián veku v čase diagnózy	34 rokov
pomer muži:ženy	2:1
fenotyp	CD30+, CD45+/-, EMA+/-, ALK +/-, CD3-/+, CD2+, granzyme B+, CD43+, CD45RO+/-, CD15-/+, <i>bcl-2</i>
genetika	t(2;5) ~ 60 %, t(1;2), t(2;3), inv(2)
patogenéza	fúzia ALK génu s NPM
morfologické varianty	bežný, malobunkový, lymfohistiocytový variant
klinika	lymfadenopatia, extranodálny postih (najmä ALK-): koža, kosť, mäkké tkanivá
prognóza	celkové prežívanie (5 rokov): 75 % (ALK+ ~ 80 %, ALK- ~ 40 %)

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Systémový anaplastický veľkobunkový lymfóm T/0 fenotypu predstavuje relatívne zriedkavý typ malígneho lymfómu. Tvoria ho dva typy, ktoré sa čiastočne odlišujú klinickým obrazom, ale najmä prognózou: tzv. ALK+ typ a ALK- typ. ALK pozitívny typ sa takmer výlučne vyskytuje v prvých troch dekádach života a predstavuje lymfóm s vôbec najpriaznivejšou prognózou, keď sa kurabilita opisuje v 80 – 90 % prípadov. Naproti tomu ALK negatívny typ sa vyskytuje prevažne u starších pacientov, častejšie bývajú prítomné nepriaznivé prognostické faktory, ako napr. zlý celkový výkonnostný stav, B-symptómy, extranodálne postihnutie a celková prognóza je výrazne horšia, kurabilných je 30 – 40 % pacientov.

Liečba je v zásade identická s liečbou difúzných veľkobunkových lymfómov, samozrejme, s výnimkou podávania rituximabu.

DIAGNOSTIKA A STAGING

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA:

1. INICIÁLNA LIEČBA:

- štádium I, II nízke riziko (non-bulky, nízke IPI):

3x CHOP + rádioterapia - IF (30 – 40 Gy)

alebo 8x (6) CHOP

- štádium I, II vyššie riziko (bulky masa alebo B-symptómy alebo zvýšenie hodnoty LDH)

- štádium III, IV nízke riziko (IPI nízke a nízke intermediárne riziko):

8x (6) CHOP

- štádium III, IV vyššie riziko (IPI vysoké intermediárne a vysoké riziko):

pacienti > 65 rokov 8x (6) CHOP

pacienti ≤ 65 rokov 8x (6) CHOP

alebo 8x (6) CHOP + ASCT

2. PROGRESIA, PARCIÁLNA REMISIA, RELAPS:

- pacienti ≤ 65 rokov: 2 - 4x DHAP (ICE, mini-BEAM) + ASCT

pacienti > 65 rokov + pacienti s kontraindikáciou na ASCT: 2 – 4 kúry režimu s neskríženou rezistenciou (DHAP, ICE, mini-BEAM, IAVP-16, COPP, ...)

OBSERVÁCIA

Pozri všeobecná časť.

IV. T-BUNKOVÉ LYMFOPROLIFERÁCIE S NEISTÝM MALÍGNYM POTENCIÁLOM

LYMFOMATOIDNÁ PAPULÓZA

DEFINÍCIA

Lymfomatoidná papulóza je chronické, rekurentné, spontánne vyliečiteľné papulonekrotické alebo papulonodulárne ochorenie, ktoré patrí do skupiny CD30+ T-bunkových lymfoproliferatívnych kožných ochorení.

ICD-O KÓD 9718/15

incidencia	1,2 – 1,9 prípadov/ 1 000 000 obyvateľov
medián veku v čase diagnózy	45 rokov
pomer muži:ženy	1,5:1
fenotyp	typ A a C: CD3+/-, CD4+/-, CD8-, CD30+, CD56- B typ: CD3+, CD4+, CD8-, CD30-
genetika	reanžovanie TCR v 60 – 70 %, t(8,9), t(2;5) negat
typy	
typ A:	pozostáva z lymfocytov, iných zápalových buniek a veľkých atypických buniek, ktoré sú CD30+ a často z buniek, ktoré pripomínajú Reedovej-Sternbergove bunky,
typ B:	má pruhovité infiltráty s vyznačeným epidermotropizmom a atypické malé až stredne veľké cerebriformné lymfocyty, napodobňujúce klasické štádium plakov mycosis fungoides, bunky sú CD30-,
typ C:	pozostáva z monotónnej populácie alebo veľkých zhlukov CD30+ T-buniek s malou prítomnosťou zápalových buniek a klinickými príznakmi regresie.

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa prejavuje početnými papulami alebo nodulami, ktoré sú spravidla menšie ako 1 cm. Nachádzajú sa na končatinách a trupe. Eflorescencie často exulcerujú a do 3 – 12 týždňov sa hoja jazvou. Choroba trvá niekoľko mesiacov až 40 rokov. Prognóza ochorenia je priaznivá, v 10 až 20 % je ochorenie asociované s iným typom malígneho lymfómu – hlavne mycosis fungoides, kožným anaplastickým veľkobunkovým lymfómom a Hodgkinovým lymfómom.

DIAGNOSTIKA

Histologické vyšetrenie kožnej lézie, imunohistochemické, cytogenetické vyšetrenie. Potrebné je vylúčiť koincidenciou s iným typom malígneho lymfómu.

LIEČBA

Najúčinnejšia je liečba nízkymi dávkami metotrexátu (5 – 20 mg/týždeň). Priaznivý efekt sa pozoroval pri aplikácii PUVA a lokálnej chemoterapii. Pretože po prerušení liečby ochorenie často relapsuje, u pacientov s málo početnými léziami je vhodná observácia.

HODGKINOVE LYMFÓMY

– KLASICKÝ HODGKINOV LYMFÓM A NODULÁRNY HODGKINOV LYMFÓM BOHATÝ NA LYMFOCYTY

DEFINÍCIA HODGKINOVHO LYMFÓMU

Hodgkinove lymfómy (HL) tvoria skupinu dvoch rozdielnych klinických jednotiek – klasických Hodgkinových lymfómov (ďalej c-HL) a nodulárneho Hodgkinovho lymfómu bohatého na lymfocyty (NLPHL). Spoločným znakom oboch je menšinový podiel nádorových buniek (Hodgkinove a Sternbergove-Reedovej bunky) na pozadí prevládajúcich nenádorových a primiešaných reaktívnych buniek, pričom nádorové bunky exprimujú imunohistochemicky pre každú z týchto jednotiek príznačný fenotyp. Spájajúcim znakom je aj primárny nodálny pôvod väčšiny Hodgkinových lymfómov. Obe skupiny sa od seba líšia klinickými prejavmi, prognózou, epidemiológiou, patogenézou, vrátane asociácie s infekciou EB-vírusom a genotypom. Nádorové bunky NLPHL aj c-HL vykazujú vo väčšine známych prípadov pôvod v B-lymfocytovom rade. Prognóza pacientov vo väčšine prípadov Hodgkinových lymfómov je priaznivejšia než v skupine pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom.

KÓDY ICD-O: **NLPHL M9659/3**
c-HL všeobecne M9650/3,
c-HL nodulárne-sklerotický M9663/3,
c-HL so zmiešanou bunkovosťou M9652/3,
c-HL s prevahou lymfocytov M9651/3,
c-HL s úbytkom lymfocytov M9653/3

incidencia	2 – 3 prípadov/100 000 obyvateľov, c-HL tvoria asi 95 % a NLPHL asi 5 % všetkých Hodgkinových lymfómov
medián veku v čase diagnózy	bimodálna incidencia: 1. maximum 25 – 30 rokov, 2. maximum naznačené > 50 rokov
pomer muži:ženy	10:6
fenotyp	→ c-HL → NLPHL CD30+, CD15+/-, CD45-, CD20-/+, MUM1+, LMP-EBV+/- CD30-, CD15-, CD45+, CD20+, EMA+/-, EBV-
genetika	v patogenéze c-HL sa uplatňuje infekcia EBV a pravdepodobne aj imunodeficiencia
patogenéza	nie je dostatočne známa
bunkový pôvod	NLPHL: B-bunky zárodočných centier folikulov v centroblastickom štádiu diferenciácie c-HL: alterované zrelé B-bunky na úrovni diferenciačného štádia zárodočného centra lymfatického folikulu
morfologické varianty	→ nodulárny Hodgkinov lymfóm s lymfocytárnou predominciou (NLPHL), → klasický Hodgkinov lymfóm (c-HL) – Hodgkinov lymfóm s nodulárnou sklerózou (NSHL), Hodgkinov lymfóm so zmiešanou celularitou (MCHL), Hodgkinov lymfóm bohatý na lymfocyty (LRCHL), Hodgkinov lymfóm s úbytkom lymfocytov (LDHL)

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Prvým príznakom Hodgkinovho lymfómu býva najčastejšie zväčšenie lymfatických uzlín. Tieto bývajú nebolestivé, tuhšie na pohmat, hmatné ako jednotlivé lymfatické uzliny alebo splyvajúce do väčších paketov lymfatických uzlín. Tumorózna masa pri postihnutí lymfatických uzlín v hrudníku môže spôsobovať pocit tlaku za hrudnou kosťou, dráždivý kašeľ, niekedy dysfagické ťažkosti, zadýchavanie sa pri námahe, palpitácie a tiež bolesti hrudnej chrbtice. Nezriedka nachádzame menší alebo stredne veľký perikardiálny alebo ple-

urálny výpotok. Postihnutie retroperitoneálnych uzlín býva často klinicky nemé. Môže byť však príčinou dlhšie trvajúcich bolestí v oblasti lumbálnej chrbtice. Typické je potenie a chudnutie, tzv. B-symptomatológia. Teploty bývajú kolísavé, objavujú sa zväčša navečer. Teploty nad 38 °C môžu byť sprevádzané zimnicou. Potenie sa typicky vyskytuje v noci a môže byť veľmi intenzívne. Opakujúce sa vysoké teploty a intenzívne potenie sú v niektorých prípadoch jedinými príznakmi ochorenia. Môže trvať mesiace, kým sa ich príčina objasní. B-symptomatológia je prítomná v čase diagnózy celkovo u 25 % všetkých pacientov s Hodgkinovým lymfómom. U pacientov s pokročilým štádiom ochorenia je B-symptomatológia vyznačená u 50 % pacientov. Menej častými systémovými sprievodnými príznakmi Hodgkinových lymfómov sú pruritus kože, únava a bolesť v oblasti postihnutých lymfatických uzlín po vypití alkoholu. Tento príznak sa vyskytuje veľmi zriedkavo, je však pre Hodgkinove lymfómy príznačný.

Hodgkinov lymfóm zvyčajne začína postihnutím jednej lymfatickej uzliny alebo lymfatickej oblasti. Neskôr sa lymfatickými cestami šíri do iných lymfatických oblastí. Vo fáze pokročilého ochorenia alebo pri relapse nastáva hematogénny rozsev do extralymfatických orgánov a tkanív (pľúca, pečeň, kostná dreň, skelet, veľmi zriedkavo CNS). U niektorých pacientov s agresívnejšou formou ochorenia dochádza k hematogénnemu rozsevu nádorových buniek už vo včasnej fáze ochorenia.

V čase diagnózy má asi 70 – 80 % pacientov s klasickým Hodgkinovým lymfómom (c-HL) postihnutú oblasť krčných alebo supraklavikulárnych lymfatických uzlín vľavo alebo lymfatických uzlín v mediastíne. Pacienti s NS podtypom majú častejšie ochorenie lokalizované supradiaphragmaticky, nezriedka s veľkou nádorovou masou v mediastíne. U pacientov s MC podtypom nachádzame častejšie postihnutie aj infradiaphragmatických oblastí, sleziny, postihnuté lymfatické uzliny bývajú menšie. Veľmi zriedkavo sú pri Hodgkinových lymfómoch postihnuté mezenterálne, hypogastrické alebo pre-sakrálne lymfatické uzliny. U pacientov s NLPHL býva ochorenie v čase diagnózy zväčša ohraničené na krčnú, submandibulárnu, axilárnu alebo inguinálnu oblasť. Postihnutie sleziny je prítomné asi u 35 % pacientov s Hodgkinovým lymfómom. Nezriedka sa postihnutie sleziny zobrazovacími vyšetreniami nezistí. Splenomegália bez ložiskového postihnutia neznamena, že slezina je infiltrovaná. Infiltrácia pečene sa vyskytuje zriedkavo (4 %) a takmer vždy pri súčasnom postihnutí sleziny. U HIV-pozitívnych pacientov býva priebeh ochorenia atypický. Ochorenie je od začiatku diseminované s postihnutím extranodálnych lokalít a sprevádzané výraznou B- symptomatológiou.

STAGING

Pozri všeobecnú časť.

PROGNOSTICKÉ FAKTORY A TERAPEUTICKÉ SKUPINY

rizikové faktory pre včasné štádiá	GHSG	EORTC/GELA
	A veľký tumor mediastína B extranodálne postihnutie C zvýšená sedimentácia ≥ 50 (A) alebo ≥ 30 (B) D ≥ 3 postihnuté lymfatické oblasti	A ¹ veľký tumor mediastína B ¹ vek ≥ 50 rokov C ¹ zvýšená sedimentácia ≥ 50 (A) alebo ≥ 30 (B) D ¹ 4 postihnuté lymfatické oblasti
veľký tumor mediastína	$\geq 1/3$ maximálneho priemeru hrudníka (RTG hrudníka, PA sn.)	
bulky masa/ochorenie	akákoľvek tumorózna masa > 10 cm (lymfatické uzliny, konglomerát lymfatických uzlín, tumor mediastína)	

IPS – medzinárodné prognostické skóre podľa Hasenclevera

rizikové faktory pre pokročilé štádiá		IPS
vek > 45 rokov		0 – 1 2 – 3 4 – 7
mužské pohlavie		
štádium IV		
anémia (hemoglobín < 10,5 g/dl)		
albumín < 4g/dl		
leukocytóza (>15 000/mm ³)		
lymfopénia (< 600/ mm ³ alebo < 8 % leukocytov)		

Terapeutické skupiny

	GHSB	EORTC
NLPHL	<ul style="list-style-type: none"> • štádium I – II bez rizikových faktorov 	<ul style="list-style-type: none"> • štádium I – II bez rizikových faktorov, supradiafragmaticky
včasné štádiá priaznivé	<ul style="list-style-type: none"> • štádium I – II bez rizikových faktorov 	<ul style="list-style-type: none"> • štádium I – II bez rizikových faktorov
včasné štádiá nepriaznivé (intermediárne štádiá)	<ul style="list-style-type: none"> • štádium I, IIA s rizikovými faktormi • štádium IIB s rizikovými faktormi C/D (zvýšená sedimentácia, ≥ 3 lymfatické oblasti), rizikové faktory A/B nie sú prítomné 	<ul style="list-style-type: none"> • štádium I – II s rizikovými faktormi A¹ - D¹
pokročilé štádiá	<ul style="list-style-type: none"> • štádium IIB s rizikovými faktormi A/B (veľký tumor mediastína, extranodálne postihnutie) • štádium III – IV 	<ul style="list-style-type: none"> • štádium III – IV

TERAPIA

Nodulárny HL s lymfocytárnou predominciou (NLPHL)

štádium I – II bez rizikových faktorov	<ul style="list-style-type: none"> • „watch & wait“ u pacientov, kde postihnutá lymfatická uzlina bola extirpovaná • sólo rádioterapia IF¹ 30 Gy alebo 2 – 4x ABVD + rádioterapia IF 30 Gy u pacientov so štádiom II
štádium II s rizikovými faktormi	<ul style="list-style-type: none"> • 4 x ABVD + rádioterapia IF 30 – 36 Gy
štádium III – IV	<ul style="list-style-type: none"> • 6 – 8x ABVD + rádioterapia 30 – 36 Gy na oblasť bulky masy
relaps/progresia → po sólo rádioterapii → po chemoterapii	<ul style="list-style-type: none"> • 6 – 8x ABVD + rádioterapia 30 – 36 Gy na oblasť bulky-masy (pri relapse mimo ožarovacieho poľa) • intenzifikovaná konvenčná CT² (DHAP) alebo HDCT + ASCT³

¹ rádioterapia IF na postihnutú oblasť

² CT

³HDCT + ASCT vysokodávkovaná chemoterapia s následnou autológou transplantáciou periférnych kmeňových buniek

Klasický Hodgkinov lymfóm

včasné štádium priaznivé	2 – 4x ABVD + rádioterapia IF 30 – 36Gy
včasné štádium nepriaznivé	4 – 6x ABVD + rádioterapia IF 30 – 36Gy

Liečba pri relapse

1. línia sólo rádioterapie	6 – 8x ABVD ± rádioterapiu IF/ inic. bulky masa / rezid. nález (rádioterapia len ak relaps nastal mimo ožarovacieho poľa)
1. línia chemoterapie	<ul style="list-style-type: none">• izolovaný relaps mimo ožarovacieho poľa + žiadne rizikové faktory + neskorý relaps → zvážiť sólo rádioterapiu IF• HDCT+ASCT

Indikácie na autológnu transplantáciu pri Hodgkinových lymfómoch

- zlyhanie prvolíniovej terapie: primárna progresia ochorenia, nedosiahnutie kompletnej remisie/nepotvrdennej parciálnej remisie
- relaps ochorenia u pacientov liečených chemoterapiou ± rádioterapiou: včasný aj neskorý relaps.

PRÍLOHA Č. 1: VYBRANÉ ŠTÁDIOVACIE SYSTÉMY

B-CLL: štádiovací systém podľa Raia

ŠTÁDIUM		RIZIKO
0	lymfocytóza > 15 000/μl v periférnej krvi, > 40 % v kostnej dreni	NÍZKE
I	štádium 0 + lymfadenopatia	INTERMEDIÁRNE
II	štádium 0, I so spleno-, hepatomegáliou alebo oboma	INTERMEDIÁRNE
III	štádium 0 – II + hemoglobín < 110 g/l alebo hematokrit < 33 %	VYSOKÉ
IV	štádium 0 – III a trombocyty < 100 000/μl	VYSOKÉ

B-CLL: štádiovací systém podľa Bineta

A	lymfocytóza > 15 000/μl v periférnej krvi, > 40 % v kostnej dreni, bez anémie ale trombocytopenie, < 3 oblasti lymfatických uzlín
B	štádium A + 3 oblasti lymfatických uzlín, vrátane pečene alebo sleziny
C	anémia hemoglobín < 110 g/l (muži), hemoglobín < 100 g/l (ženy) alebo trombocytopenia < 100 000

LYMFÓMY GIT-u: Lugano staging systém

I	tumor lokalizovaný v žalúdku bez prerastania serózy - jedno primárne ložisko - mnohopočetné nesplyvajúce ložiská
II	tumor lokalizovaný v žalúdku bez prerastania serózy + postihnutie regionálnych lymfatických uzlín - II1: lokálne lymfatické uzliny – perigastrické lymfatické uzliny - II2: vzdialené lymfatické uzliny – paraaortálne, parakaválne lymfatické uzliny
IIIE	prerastanie tumoru cez serózu, infiltrácia okolitých orgánov, tkanív (IIIE, II1E, II2E) perforácia, peritonitída pri perforácii
IV	diseminované extranodálne/nodálne postihnutie postihnutie žalúdka a súčasne postihnutie nadbráničných lymfatických uzlín
A	bez príznakov
B	výrazné nočné potenie teploty > 38 °C úbytok > 10 % telesnej hmotnosti za posledných 6 mesiacov

PRÍLOHA Č. 2: VYBRANÉ PROGNOSTICKÉ INDEXY

1. DLBCL

IPI (medzinárodný prognostický index):

- vek > 60 rokov
- LDH > norma
- PS 2-4 (ECOG)
- štádium III, IV
- extranodálny postih > 1 lokality

RIZIKOVÁ SKUPINA	POČET RIZIKOVÝCH FAKTOROV
nízke riziko	0,1
nízke intermediárne	2
vysoké intermediárne	3
vysoké	4,5

Pacienti, ktorí majú 60 alebo menej rokov, môžu byť hodnotení podľa tzv. age-adjusted IPI (aalIPI):

aalPI (≤ 60 rokov):

- štádium III, IV
- LDH > norma
- stav pacienta 2 - 4 (ECOG)

RIZIKOVÁ SKUPINA	POČET RIZIKOVÝCH FAKTOROV
nízke riziko	0
nízke intermediárne	1
vysoké intermediárne	2
vysoké	3

2. FOLIKULOVÝ LYMFÓM

FLIPI:

- vek (≤ 60 vs. > 60 rokov)
- štádium (I, II vs. III, IV)
- LDH (N vs. > N)
- hemoglobín (≥ 120 vs. < 120 g/l)
- počet postihnutých oblastí (< 5 vs. ≥ 5)

PROGNÓZA (prežívanie 10 rokov)	počet faktorov
nízke riziko (71 %)	0 – 1
intermediárne riziko (51 %)	2
vysoké riziko (36 %)	3 - 5

3. HODGKINOV LYMFÓM

EORTC STRATIFIKÁCIA

1. SKORÉ ŠTÁDIÁ, PROGNOSTICKY PRIAZNIVÉ: štádium I – II (nad bránicou), bez rizikových faktorov
2. SKORÉ ŠTÁDIÁ, INTERMEDIÁRNE RIZIKO: štádium I – II (nad bránicou), s ≥ 1 rizikovým faktorom
3. POKROČILÉ ŠTÁDIÁ

RIZIKOVÉ FAKTORY:

- bulky mediastínium
- vek ≥ 50 rokov

- zvýšená sedimentácia (≥ 50 , ak bez „B“ alebo ≥ 30 , ak „B“ symptómy prítomné)

IPS (medzinárodné prognostické skóre):

- albumín < 40 g/l
- hemoglobín < 105 g/l
- mužské pohlavie
- vek ≥ 45 rokov
- štádium I.V. (Ann Arbor)
- leukocytóza ($\geq 15\,000/\text{mm}^3$)
- lymfocytopenia ($< 600/\text{mm}^3$ alebo $< 8\%$ leukocytov)

PRÍLOHA Č. 3: VYBRANÉ LIEČEBNÉ SCHÉMY

R-CHOP 21

cyklofosfamid	750 mg/m ²	i.v.	D1
vinkristín	1,4 mg/m ²	i.v.	D1
doxorubicín	50 mg/m ²	i.v.	D1
prednizón	100 mg CD	p.o.	D1-5
rituximab	375 mg/m ²	i.v.	D1

COPP 28

cyklofosfamid	650 mg/m ²	i.v.	D1+8
vinkristín	1,4 mg/m ²	i.v.	D1+8
prokarbazín	100 mg/m ²	p.o.	D1-14
prednizón	40 mg/m ²	p.o.	D1-14

CVP 21

cyklofosfamid	750 mg/m ²	i.v.	D1
vinkristín	1,4 mg/m ²	i.v.	D1
prednizón	40 mg/m ²	p.o.	D1-5

ABVD D 29

doxorubicín	25 mg/m ²	i.v.	D1+15
bleomycín	10 mg/m ²	i.v.	D1+15
vinblastín	6 mg/m ²	i.v.	D1+15
dakarbazín	375 mg/m ²	i.v.	D1+15

HYBRID – NOU D 29

CCNU	40 mg/m ²	p.o.	D1
vinkristín	1,4 mg/m ²	i.v.	D1
prokarbazín	100 mg/m ²	p.o.	D1-7
prednizón	40 mg/m ²	p.o.	D1-14
doxorubicín	35 mg/m ²	i.v.	D8
bleomycín	10 mg/m ²	i.v.	D8
vinblastín	6 mg/m ²	i.v.	D8

Fludarabín D29

fludarabín	25 mg/m ²	i.v.	D1-5
Fludara Oral	40 mg/m ²	p.o.	D1-5

* Biseptol 480 2x1/ Po-St-Pia,
Valtrex 2x500 mg

* ožiarené krvné deriváty

Fludarabín - kombinované režimy D 29

fludarabín	20 mg/m ²	i.v.	D1-5
cyklofosamid	1 000 mg/m ²	i.v.	D1
fludarabín	25 mg/m ²	i.v.	D1-3
cyklofosamid	300 mg/m ²	i.v.	D1-3
fludarabín	25 mg/m ²	i.v.	D1-3
mitoxantrón	10 mg/m ²	i.v.	D1
fludarabín	25 mg/m ²	i.v.	D1-5
rituximab	37 5mg/m ²	i.v.	D1
fludarabín	25 mg/m ²	i.v.	D1-3
mitoxantrón	10 mg/m ²	i.v.	D1
dexametazón	20 mg/m ²	i.v., p.o.	D1-4
fludarabín	25 mg/m ²	i.v.	D1-3
cyklofosamid	200 mg/m ²	i.v.	D1-3
mitoxantrón	8 mg/m ²	i.v.	D1
± rituximab	375 mg/m ²	i.v.	D0

DHAP D 21-29

cisplatina	100 mg/m ²	i.v./ 24 h	D1
ARA-C	2 g/m ²	i.v. á 12	D2
dexametazón < 65 rokov	40 mg	i.v., p.o.	D1-4
cisplatina	75 mg/m ²	i.v./24 h	D1
ARA-C	1 g/m ²	i.v. á 12 h	D2
dexametazón > 65 rokov	20 - 40 mg	i.v., p.o.	D1-4

CAD D 21-29

karboplatina	300 mg/m ²	i.v. 2 h	D1
ARA-C	500 mg/m ²	i.v./ 24 h	D2+3
dexametazón < 60 rokov	40 mg	i.v., p.o.	D1-4
karboplatina	300 mg/m ²	i.v. 2 h	D1
ARA-C	300 mg/m ²	i.v./ 24 h	D2+3
dexametazón > 60 rokov	20 mg	i.v., p.o.	D1-4

Mini- BEAM D 21-29

BCNU	60 mg/m ²	i.v.	D1
melfalán	30 mg/m ²	i.v.	D2
ARA-C	800 mg/m ²	i.v.	D3
etoposid	300 mg/m ²	i.v.	D3

Dexa- BEAM D21-29

dexametazón	3x8 mg/d	i.v., p.o.	D1-10
BCNU	60 mg/m ²	i.v.	D2
melfalán	30 mg/m ²	i.v.	D3
etoposid	75 mg -150/m ²	i.v.	D4-7
ARA-C	100 mg/m ²	i.v. á 12 hod	D4-7

ICE D 21

etoposid	100 mg/m ²	i.v.	D1-3
karboplatina	400 mg/m ²	i.v.	D1
ifosfamid	1,2 g/m ²	i.v.	D1-5
Mesna	20 % z dávky ifosfamidu, pred lfo, 4 a 8 h po lfo		

ICE D21

etoposid	100 mg/m ²	i.v.	D1-3
karboplatina	AUC = 5 max 800 mg	i.v.	D2
ifosamid	5 g/m ²	i.v. / 24 h	D2
Mesna			

MINE D21-29

mitoxantrón	10 mg/m ²	i.v.	D1
ifosamid	1,5 g/m ²	i.v.	D1-3
etoposid	80 mg/m ²	i.v.	D1-3
Mesna	20 % z dávky ifosamidu, pred lfo, 4 a 8 h po lfo		

IGEV D21-29

ifosamid	2 g/m ²	i.v.	D1-4
Gemzar	800 mg/m ²	i.v.	D1+4
Navelbin	20 mg/ m ²	i.v.	D1
Prednisone	100 mg/d	p.o.	D1-4
mitoxantrón + ARA-C			
mitoxantrón	10 mg/m ²	i.v.	D2,3
ARA-C	1 g/m ² á 12h	i.v.	D1,2

IAVP-16 D 21

ifosamide	1 g/m ²	i.v.	D1-5
ARA-C	200 mg/m ²	i.v.	D1+2
etoposid	100 mg/m ²	i.v.	D1-3
< 65 rokov			
Mesna	20 % z dávky ifosamidu, pred lfo, 4, 8 h po lfo		

ifosamid	1g/ m ²	i.v.	D1-4
ARA-C	150 mg/m ²	i.v.	D1+2
etoposid	75 mg/m ²	i.v.	D1-3
> 65 rokov			
Mesna			

IMED D21- 29

ifosamid	1 g/m ²	i.v.	D1-5
etoposid	100mg/m ²	i.v.	D1-3
metotrexát	30 mg/m ²	i.v.	D3+10
dexametazón	40 mg	i.v., p.o.	D1-5

MOPP

Mustargen	6 mg/m ²	i.v.	D1+8
Vincristine	1,4 mg/ m ²	i.v.	D1+8
Procarbazine	100 mg/m ²	p.o.	D1-14
Prednisone	40 mg/m ²	p.o.	D1-14

VAD /KIVI

Adriblastina	9 mg/m ²	i.v. /24 h	D1-4
Vincristine	0,4 mg/m ²	i.v. /24 h	D1-4
Dexamethasone	40 mg	i.v., p.o.	D1-4 D9-12 D17-20

VAD/ bolus

Adriblastina	9 mg/m ²	i.v. /24 h	D1-4
Vincristine	0,4 mg/m ²	i.v. /24 h	D1-4
Dexamethasone	40 mg	i.v., p.o.	D1-4 D9-12 D17-20

CED

cyklofosamid	400 mg/m ²	i.v.	D1-4
etoposid	40 mg/m ²	i.v.	D1-4
dexametazón	40 mg	i.v., p.o.	D1-4

Mel + Prednison

Melphalan	15 mg/m ²	i.v. (5 min)	D1
Prednisone	60 mg/m ²	p.o.	D1-4
Melphalan	0,25 mg/m ²	p.o.	D1-4
Prednisone	60 mg/m ²	p.o.	D1-4

VCAP

Vincristine	1 mg CD	i.v.	D1
Cyklofosamide	100 mg/m ²	p.o.	D1-4
Doxorubicin	25 mg/m ²	i.v.	D1
Prednisone	60 mg/m ²	p.o.	D1-4

Dexamethason – predpis kapsúl 40 mg/1 cps

Dexamethasoni 0,040 g*
 Miligrammata Quadraginta
 Sacari lactis QS
 MF pulvis
 Detur tales doses
 N XXX (triginta)
 Ad nebulas
 S: Podľa rozpisu

- INTRATEKÁLNA LIEČBA 1
 MTX 15 mg, i.th., D1
 ARA-C 25 mg, i.th., D1
 Hydrocortison 25 mg, i.th.
 všetky lieky sa podávajú bolusom, čas 0, počet cyklov: 1
- INTRATEKÁLNA LIEČBA 2
 MTX 15 mg, i.th., D1
 ARA-C 40 mg, i.th., D1
 HCT 25 mg, i.th., D1
 všetky lieky sa podávajú bolusom, čas 0, počet cyklov: 1
- INTRATEKÁLNA PROFYLAXIA
 MTX 15 mg, i.th., D1
- MINE
 mitoxantrón 10 mg/m², i.v., D1 (podáva sa v 100 FR, tečie 10 min)
 ifosfamid 1 500 mg/m², i.v., D1-3 (podáva sa v 500 FR, spolu s 400 mg Uromitexan, tečie 1 h)
 etoposid 80 mg/m², i.v., D1-3 (podáva sa v 500 G5, tečie 2 h)
 Uromitexan 400 mg, i.v., D1-3, podať 4 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
 Uromitexan 400 mg, i.v., D1-3, podať 8 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
 ďalší cyklus: D22
- Dexa-BEAM
 dexametazón 8 mg á 8 hodín (R,O,V) po D1-10
 BCNU (karmustín) 60 mg/m², i.v. D2 (podáva sa v 250 FR, tečie 30 min)
 etoposid 75 mg/m², i.v., D4-7 (podáva sa v 500G5, tečie 2 h)
 ARA-C 100mg/m², i.v., D4-7 ráno (podáva sa v 100 F1/1, tečie 30 min)
 ARA-C 100mg/m², i.v., D4-7 večer (podáva sa v 100 F1/1, tečie 30 min)
 melfalán 30 mg/m², i.v. D3 (podáva sa v 100F1/1, tečie 15 min)
 ďalší cyklus: D29
- ICE 1
 ifosfamid 5 000 mg/m², i.v., D2 (podáva sa v 500 F1/1, tečie 24 h)

etopozid 100 mg/m², i.v., D1-3 (podať v 500 G5, tečie 2 h)
karboplatina 400 mg/m² (max. 800 mg), i.v., D-1 (podať v 500 FR, tečie 3 h)
Uromitexan 400 mg, i.v., D1-3, podať 4 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
Uromitexan 400 mg, i.v., D1-3, podať 8 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
ďalší cyklus: D22

- ICE 2

ifosfamid 2 000 mg/m², i.v., D1-3 (podáva sa v 500 F1/1, spolu so 600 mg Uromitexan, tečie 2 h)
etopozid 75 mg/m², i.v., D1-3 (podať v 500 G5, tečie 2 h)
karboplatina 350 mg/m² (max. 800 mg), i.v., D1 (podať v 500 FR, tečie 3 h)
Uromitexan 600 mg, i.v., D1-3, podať 4 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
Uromitexan 600 mg, i.v., D1-3, podať 8 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
ďalší cyklus: D22

- RICE

rituximab 375 mg/m², i.v., D1, 7, 14 (podať v 500 FR, tečie 3 h)
ranital 1 amp, i.v., D1, 7, 14
dithiaden 1 amp, i.v., D1, 7,14
paralen 1 000 mg, p.o, D1, 7, 14
ifosfamid 2 000 mg/m², i.v., D2-4 (podáva sa v 500 F1/1, spolu so 400 mg Uromitexan, tečie 2 h)
etopozid 75 mg/m², i.v., D2-4 (podať v 500 G5, tečie 2 h)
karboplatina 350 mg/m² (max. 800 mg), i.v., d2 (podať v 500 FR, tečie 3 h)
Uromitexan 600 mg, i.v., D2-4, podať 4 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
Uromitexan 600 mg, i.v., D2-4, podať 8 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
ďalší cyklus: D22

- IGEV

ifosfamid 2 000 mg/m², i.v., D1-4 (podáva sa v 500 F1/1, spolu so 400 mg Uromitexan, tečie 2 h)
gemcitabín 800 mg/m², i.v., D1+4 (podať v 500FR, tečie 2 h)
vinorelbín 20 mg/m², i.v.,D1 (pod názvom Navelbine, podať v 250 FR, tečie 30 min)
metylprednizolón 100 mg i.v.,D1-4 (bolus, pod názvom Solumedrol)
Uromitexan 600 mg, i.v., D1-4, podať 4 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
Uromitexan 600 mg, i.v., D1-4, podať 8 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
ďalší cyklus: D22

- IAVP-16

ifosfamid 1 g/m², i.v., D1-5 (podať v 500 FR, spolu s 400 mg Uromitexan, tečie 2 h)
ARA-C 200 mg/m², i.v., D1+2 (podať v 250 FR, tečie 1 h)
etopozid 100 mg/m², i.v., D1-3 (podať v 500G5, tečie 2 h)
Uromitexan 400 mg, i.v., D1-4, podať 4 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
Uromitexan 400 mg, i.v., D1-4, podať 8 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
ďalší cyklus: D22

- IAVP-16 ELDERLY

ifosfamid 1 g/m², i.v., D1-4 (v 500 FR, spolu so 400 mg Uromitexan, tečie 2 h)
ARA-C 150 mg/m², i.v., D1,2 (podať v 250 FR, tečie 1 h)
etopozid 75 mg/m², i.v., D1-3 (podať v 500 G5, tečie 2 h)
Uromitexan 400 mg, i.v., D1-4, podať 4 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
Uromitexan 400 mg, i.v., D1-4, podať 8 h po ifosfamide (podáva sa v 500 FR, tečie 1 h)
ďalší cyklus: D22

- CAD

karboplatina 300 mg/m², i.v., D1 (podať v 500 FR, tečie 3 h)
ARA-C 500 mg/m², i.v., D2,3 (tečie 24 h, podať v 500 FR)
dexametazón 40 mg, i.v., D1-4 (rozpísať každý deň ako: inf 250 FR + 24 mg DXM podať ráno, inf. 250 FR + 16 mg DXM podať večer)
ďalší cyklus: D29

- CAD ELDERLY

karboplatina 300 mg/m², i.v., D1 (podať v 500 FR, tečie 3 h)
ARA-C 300 mg/m², i.v., D2, 3 (tečie 24 h, podať v 500 FR)
dexametazón 20 mg, i.v., D1-4 (rozpísať každý deň ako: inf 250 FR + 12 mg DXM podať ráno, inf. 25

FR + 08 mg DXM podať večer)
ďalší cyklus: D29

- DHAP ELDERLY
cis-platina (Platidiam) 75 mg/m², i.v., D1, tečie 24 h
ARA-C 2 g/m², i.v., D2 (podať ráno 1 g/m² a večer 1 g/m²)
dexametazón 20 mg, i.v., D1-4
ďalší cyklus: D22
- RITUXIMAB SÓLO
rituximab 375 mg/m², i.v., D1, (podať v 500 FR, tečie 3 h)
ranital 1 amp, i.v., D1
dithiaden 1 amp, i.v., D1
paralen 1 000 mg, p.o., D1
ďalší cyklus: D22
- Hyper-CVAD
cyklus 1:
cyklofosamid 600 mg/m², i.v., D1-3 (podať ráno: 300 mg/m² v 500 FR, tečie 2 h
večer: 300 mg/m² v 500 FR, tečie 2 h)
vinkristín 2 mg, i.v. bolus, D4+11
doxorubicín 50 mg/m², i.v., D4 (podať v 100 FR, tečie 15 min)
dexametazón 40 mg, i.v., D1-4 , D11-14 (rozpísať každý deň ako: inf 250 FR + 24 mg DXM podať ráno,
inf. 250 FR + 16 mg DXM podať večer)
cyklus 2:
ARA-C 6 000 mg/m², i.v., D2+3
(podať každý deň ráno: ARA-C 3 000 mg/m² v 500 FR, tečie 2 h
podať každý deň večer: ARA-C 3 000 mg/m² v 500 FR, tečie 2 h)
metotrexát 1 000 mg/m², i.v. D1, tečie 24 h, podať v 500 FR, tečie 24 h
leukovorin-ca 30 mg, i.v. bolus, podávať odo dňa 3 od 12:00 každých 6 hodín do vylúčenia MTX
+ hydratácia (každá infúzia tečie 2 hodiny, striedajú sa nepretržite odo D1 až do vylúčenia MTX,
inf 500 FR+20 ml KCl 7,5 % + 20 ml NaHCO₃ 4,2 %
inf 500 G5 +20 ml KCl 7,5 % + 20 ml NaHCO₃ 4,2 %
furosemid 20 mg, i.v. bolus, D1-5 podávať ráno a večer
- VAD
vinkristín 0,4 mg, i.v., D1-4 (podať bolus)
doxorubicín 9 mg/m², i.v. ,D1-4 (podať v 100 FR, tečie 15 min)
dexametazón 40 mg, i.v., D1-4 (rozpísať každý deň ako: inf 250 FR + 24 mg DXM podať ráno, inf. 250
FR + 16 mg DXM podať večer)
dexametazón 40 mg po D9-12, D17-21
ďalší cyklus: D29
- mitoxantrón + ARA-C
mitoxantrón 12 mg/m², i.v., D2, 3 (podať v 100 FR, tečie 15 min)
ARA-C 2 g/m², i.v., D1, 2 (podať ráno 2 g/m² v 500 FR, tečie 4 h, večer v 500 FR 2 g/m², tečie 4 h)
ďalší cyklus: D29
- GDP
gemcitabín 1 000 mg/m², i.v., D1+8 (podať v 250 FR, tečie 30 min)
cis-platina 75 mg/m², i.v., D1 (podať v 500 FR, tečie 3 h)
+ hydratácia ako pri DHAP D1
dexametazón 40 mg, i.v., D1-4 (podať ako pri DHAP)
ďalší cyklus: D22
- EVA
etopozid (vepezid) 100 mg/m², i.v., D1, 2, 3 (podať v inf 500 FR, tečie 2 h)
vinblastin 6 mg/m², i.v., D1 (podať bolus)
doxorubicín 50 mg/m², i.v., D1 (podať v inf 100 F1/1)
nasledujúci cyklus: D29

- **NOVP**
mitoxantrón 10 mg/m², i.v., D1 (podať v inf. 100 F1/1)
vinkristín 1,4 mg/m², i.v., D8 (max. dávka 2 mg)
vinblastín 6 mg/m², i.v., D1
prednizón 100 mg/m², po D1-5
- **PVAG**
prednizón 40 mg/m², po D1-5
vinblastín 6 mg/m², i.v., D1
doxorubicín 50 mg/m², i.v., D1 (podať v inf. 100 F1/1)
gemcitabín 1 000 mg/m², i.v., D1 (podať v inf. 500 F1/1)
ďalší cyklus: D22
- **HyperCVAD**
blok A:
cyklofosfamid 300 mg/m², i.v., á 12 h, D1-3 (t.j. celkovo 6 dávok, každú podať v 500 F1/1 a každá tečie 2 h)
vinkristín 2 mg, i.v., celková dávka D4 (podať intravenózne bolus)
doxorubicín 12 mg/m², KIVI D1-4 (t.j. denne podať 12 mg/m² v kontinuálnej, 24-hodinovej inf. 100 F1/1)
dexametazón 40 mg, i.v., D1-4 , p.o. D11-14 (t.j. v D1-4 podávať denne: inf. 250 F1/1+24 mg dexametazón ráno, inf. 250 F1/1 + 16 mg dexametazón večer i.v.), v D11-14 podávať p.o., ambulantne, na recept
granisetron (Kytril) 3 mg, i.v., D1-4
G-CSF 250 µg/m², s.c., odo dňa 6 (nerozpisovať, len to uviesť v prvom rozpise)

blok B: (začína v D22, t.j. 3 týždne po bloku A)
metotrexát 200 mg/m², i.v., D1 (podať v inf. 250 F1/1)
metotrexát 800 mg/m², KIVI D1 (podať v kontinuálnej 24-hodinovej infúzii 500 F1/1)
ARA-C 3 000 mg/m², á 12 hodín i.v., D2, 3 (t.j. podať v 500 F1/1, celkovo 4 dávky)
ca-leukovorín 30 mg, i.v., á 6 h, začať 24 h po dotečení metotrexátu, t.j. v D3, až do vylúčenia metotrexátu
podávať striedavo: inf. 500 F1/1 + 20 ml KCl 7,5 % + 20 ml NaHCO₃ 4,2 %, inf. 500 G 5+20 ml KCl 7,5 % + 20 ml NaHCO₃ 4,2 %, tečie rýchlosťou 200 ml/h odo dňa 1 do vylúčenia metotrexátu
furosemid 20 mg, i.v., g R+V D1-5 (t.j. celkovo 10 dávok)
cortison očné kvapky, podávať, ako v schéme mitoxantrón + ARA-C
granisetron (Kytril) 3 mg, i.v., D1-4
- **PCNS NHL: EORTC protokol**
metylprednizolón (Solumedrol) 100 mg, i.v., D1-5 (podať ráno i.v. bolus)
metotrexát 3 g/m², i.v., D1 (podať v inf. 500 F1/1, tečie 1 h)
etopozid 150 mg/m², i.v., D2, 3 (podať v inf. 500 G5, tečie 2 h)
BCNU (karmustín, BiCNU) 100 mg/m², D4 (podať v inf. 500 F1/1)
MTX 15 mg, i.th., D1, 5
ARA-C 40 mg, i.th., D1, 5
HCT 25 mg, i.th., D1-5 (t.j. intratekálna liečba 2 podľa rozpisu)
ca-leukovorín 30 mg, i.v. á 6 h, začať 24 h po dotečení metotrexátu, t.j. v D2, až do vylúčenia metotrexátu
podávať striedavo: inf. 500 F1/1 + 20 ml KCl 7,5% + 20 ml NaHCO₃ 4,2 %, inf. 500 G5 + 20 ml KCl 7,5% + 20 ml NaHCO₃ 4,2 %, tečie rýchlosťou 200 ml/h odo dňa 1 do vylúčenia metotrexátu
furosemid 20 mg, i.v., R+V D1-5 (t.j. celkovo 10 dávok)
granisetron (Kytril) 3 mg, i.v., D1-4
nasledujúci cyklus: D15

PRÍLOHA Č. 4: VŠEOBECNÉ ZÁSADY ODBERU, ZASIELANIA A SPRACOVANIA MATERIÁLU PACIENTOV S MALÍGNYM LYMFÓMOM NA BIOPTICKÉ VYŠETRENIE

Pre správnu bioptickú diagnostiku je nevyhnutné:

- dodržanie zásad voľby „miesta a veľkosti odberu“,
- dodržanie princípov odberu (manažment samotného odberu),
- dodržanie princípov zasielania a spracovania materiálu na bioptické vyšetrenie lymfómov (manažment spracovania tkaniva po odbere na klinickom a následne na patologickom pracovisku).

Súčasná bioptická diagnostika umožňuje vyšetrením tkaniva zaistiť:

a./ obligatórne: pri dostatku tkaniva pre formalínovú fixáciu a následné zaliatie do parafínu **histologic-kú a imunohistochemickú** (imunofenotypizačnú) diagnostiku ako *conditio sine qua non* diagnostiky malígnych lymfómov podľa princípov klasifikácie SZO,

b./ fakultatívne:

b.1./ možnosť vyšetrenia nefixovaného tkaniva alebo buniek aplikáciou metód molekulevej biológie v natívnom materiáli, napr.:

b.1.0./ cytogenetické vyšetrenie metódou konvenčnej cytogenetiky, ktoré zahŕňa kultiváciu vzorky tkaniva. Časť nefixovaného tkaniva sa uloží do kultivačného média RPMI 1640 GIBCO a transportuje sa pri teplote 2 – 8 °C/ 24 h na miesto spracovania za účelom založenia tkanivovej kultúry.

b.1.1./ zhotovenie odtlačkových preparátov (napr. z rezu tkanivom pred jeho fixáciou) s možnou aplikáciou napr. *in situ* hybridizačných techník ako je interfázová fluorescenčná *in situ* hybridizácia (ďalej i-FISH). Po zhodnotení kontrolného odtlačkového preparátu patológom zabezpečiť 6 odtlačkov tumorového tkaniva. Preparáty je potrebné uložiť do transportnej škatuľky tak, aby sa odtlačené bunky neznehodnotili. Výsek tkaniva použitý na odtlačky je vhodné následne transportným médiom (kultivačné médium/K3 EDTA) zaslať na vyšetrenie molekulo-geometickou metódou (b.1.2)

b.1.2./ izoláciu nukleových kyselín DNA alebo (RNA s následnou RT-PCR) s možným využitím DNA pre vyšetrenie komparatívnou genomickou hybridizáciou (v závislosti od veľkosti preparátu). Izolácia DNA sa realizuje z výseku tumorového tkaniva, ktorý sa použil na odtlačenie.

b.2./ možnosť vyšetrenia nefixovaného tkaniva alebo buniek **aplikáciou metód prietokovej cytometrie** (ďalej len FC) v natívnom materiáli, napr.: na dôkaz klonality B-lymfoproliferácie, na dôkaz B- a T-líniových znakov, aberantnej expresie alebo expresie proliferčných antigénov a prognosticky, resp. prediktívne dôležitých znakov, a pod.

b.3./ možnosť vyšetrenia fixovaného tkaniva aplikáciou metód molekulevej biológie, napr.:

b.3.1./ pomocou *in situ* hybridizačných techník (napr. chromogénová *in situ* hybridizácia – ďalej CISH, alebo i-FISH), pozor na mikrotomový rez (po zhodnotení patológom eozín-hematoxilínom) len tkanivo tumoru bez kontaminácie zdravými bunkami.

b.3.2./ získania DNA z fixovaného tkaniva pre PCR alebo iné analýzy.

Zásady správnej bioptickej diagnostiky:

1. Voľby „miesta a veľkosti odberu“ závisí vždy od klinického lekára, ktorý indikuje biopsiu. V prípade jeho pochybností je vhodná konzultácia so zodpovedným patológom. V zásade tu platia nasledovné všeobecné princípy:

V prípade lymfadenopatie a biopsie lymfatickej uzliny (LU)

- neodporúča sa odber tkaniva *tenkou alebo hrubou ihlou*. Len v prípadoch absencie povrchovej lymfadenopatie a kontraindikácie operačného zásahu je možné použiť punkčnú biopsiu hlbokých (napr. mediastinálnych alebo retroperitoneálnych) lymfatických uzlín ako prvý krok diagnostického algoritmu,
- *pri lokalizovanej lymfadenomegálii* všeobecne je vhodné uprednostniť odber najväčšej lymfatickej uzliny (bloková disekcia LU nie je na rozdiel od iných nádorov terapeuticky prínosná),
- *pri generalizovanej lymfadenopatii* dať prednosť odberu hlbokých axilárnych alebo cervikálnych lymfatických uzlín, neodporúča sa indikovať extirpáciu:
- malých a ľahko dostupných povrchových lymfatických uzlín, ktoré obyčajne nie sú postihnuté, alebo bývajú postihnuté len ložiskovo s prevahou nešpecifických reaktívnych zmien,
- lymfatických uzlín, ktoré bývajú často alterované predošlými chronickými fibrotizujúcimi zápalmi. Obzvlášť to platí pre inguinálne a zadné okcipitálne lymfatické uzliny,

- malých a povrchových „ľahko dostupných“ lymfatických uzlín - tie obyčajne nie sú postihnuté, alebo bývajú postihnuté len ložiskovo.

V prípade malígneho lymfómu, ktorý postihuje *extranodálne tkanivo*, sa odber tohto tkaniva riadi všeobecne akceptovanými princípmi podľa jednotlivých lokalizácií. Pri chirurgickom odbere je žiaduce odobrať aj lem tkaniva okolo makroskopicky viditeľného nádoru a postihnutých regionálnych lymfatických uzlín, pri endoskopickom odbere (napr. sliznice žalúdka, čreva, a pod.) je žiaduce odobrať dostatočné množstvo vzoriek pre zaistenie reprezentatívnosti materiálu.

V prípade trepanobioptického odberu kostnej drene sa miestom odberu stáva lopata bedrovej kosti, pre reprezentatívnosť materiálu na bioptické hodnotenie požaduje odber súvislého kompaktného nefragmentovaného trepanobioptického „valca“ s minimálnou dĺžkou 10 – 20 mm – valec nemá vykazovať známky zdravenia, fragmentácie, alebo iného poškodenia.

Pri stagingovom vyšetrení biopsie kostnej drene je potrebný odber kostnej drene (a krvi) na genetické vyšetrenie.

1. skúmvavka pre cytogenetické vyšetrenie a FISH (2 ml vzorky v skúmvavke prepláchnutej heparínom)
2. skúmvavka pre molekulovo-genetickú DNA diagnostiku (2 ml vzorky v skúmvavke s EDTA).

2. Princípy odberu (*manažment samotného odberu*):

Tkanivo určené na bioptické vyšetrenie, získané chirurgickým zákrokom alebo endoskopickým odberom sa po prípadnom odobratí vzoriek na prietokovo-cytometrické a/alebo molekulovo-biologické vyšetrenie okamžite ukladá do formalínu na fixáciu. Ďalší manažment, vrátane označenia nádoby a vyplnenia sprievodného lístka na bioptické vyšetrenie nepodlieha zvláštnemu režimu.

3. Princípy zasielania a spracovania materiálu na bioptické vyšetrenie lymfómov (*manažment spracovania tkaniva po odbere na klinickom a následne na patologickom pracovisku*):

Ďalšie spracovanie tkaniva v bioptickom laboratóriu patologického diagnostického pracoviska podlieha rutinnému režimu. Pravidlom bioptickej diagnostiky lymfoproliferatívnych ochorení je tzv. „second look opinion“, t.j. poskytnutie materiálu na diagnostické konzultačné posúdenie špecializovanému konzultačnému pracovisku. Na konzultačné vyšetrenie možno zaslať:

- a./ kompletne odobraný materiál fixovaný vo formalíne,
- b./ vybrané (parafínové) bloky biopticky vyšetřovaného tkaniva s príslušnými preparátmi podľa možnosti odosielateľa.

Po konzultačnom vyšetrení je výsledné diagnostické stanovisko odoslané odosielateľovi – žiadateľovi o konzultačné vyšetrenie, a to v prípade podľa 3.b. spolu s vrátením pôvodného materiálu odosielateľovi. Výnimku tvoria prípady s potrebou ďalších špecializovaných vyšetření parafínového materiálu (napr. FISH) – vtedy bloky tkaniva ostávajú v konzultačnom pracovisku, čo je písomne zaznamenané aj v bioptickom konzultačnom náleze.

PRÍLOHA Č. 5: DEFINÍCIA „INVOLVED FIELD“ RÁDIOTERAPIE **[Odporúčania pre plánovanie involved field (IF) rádioterapie Hodgkinovho lymfómu]**

Niektoré základné princípy pri plánovaní IF:

1. Liečime oblasť, nie jednotlivé uzliny.
2. Hlavné oblasti pre IF sú: krk (unilaterálne), mediastínium (vrátane obojstranných hilových oblastí), axila, (vrátane supraklavikulárnych a infraklavikulárnych lymfatických uzlín), slezina, paraaortálne lymfatické uzliny a inguinálne uzliny (vrátane femorálnych a ilických).
3. Odporúča sa zahrnúť pôvodné – pred chemoterapiou – miesta a objem, s výnimkou transverzálneho priemeru mediastinálnych a paraaortálnych lymfatických uzlín, pre ktoré sa berie do úvahy redukovaný stav po chemoterapii – tento redukovaný objem je možné jednoducho zobrazit pomocou CT.
4. Supraklavikulárne lymfatické uzliny sú považované za súčasť cervikálnej oblasti a ak sú postihnuté samostatne alebo s ďalšími krčnými uzlinami, má byť unilaterálne pokrytý celý krk. Iba ak supraklavikulárne postihnutie predstavuje pokračovanie mediastinálneho postihnutia a iné krčné oblasti nie sú postihnuté, horný krk – nad laryngom – sa vynecháva.
5. Všetky polia by mali byť jasne definované a plánované dvojdimenzionálne na simulátore, CT plánovanie je potrebné pre plánovanie mediastinálnych a paraaortálnych uzlín.
6. Informácie týkajúce sa nálezu pred a po chemoterapii sú rozhodujúce a musia byť dostupné v čase plánovania.

I. Unilaterálna cervikálna/supraklavikulárna oblasť

Postihnutie akejkoľvek cervikálnej oblasti s/alebo bez postihnutia supraklavikulárnych uzlín.

Pozícia ramien: vbok alebo pri tele.

Horný okraj: 1 – 2 cm nad spojnicou dolného okraja processus mastoideus a brady.

Dolný okraj: 2 cm pod dolným okrajom klavikuly.

Laterálny okraj: po vonkajšiu tretinu klavikuly.

Mediálny okraj:

1. Ak supraklavikulárne uzliny nie sú postihnuté, okraj sa má nachádzať na ipsilaterálnych transversálnych výbežkoch.

2. Ak supraklavikulárne uzliny sú postihnuté, okraj musí byť umiestnený na kontralaterálnych transversálnych výbežkoch. V I. štádiu môže byť larynx a telá stavcov chránené blokom.

Bloky: zadný blok krčnej miechy je potrebný, iba ak dávka na miechu prevyšuje 40 Gy. Má byť použitý aj blok laryngu, ak ale boli v tejto oblasti postihnuté uzliny, blok sa má pridať až po 20 Gy.

II. Bilaterálna cervikálna/supraklavikulárna oblasť

Cervikálna aj supraklavikulárna oblasť sa má liečiť, ako je uvedené vyššie, nezávisle od rozsahu postihnutia na oboch stranách. Bloky zadnej krčnej chrbtice a laryngu sa majú využiť, ako je uvedené vyššie.

III. Mediastínium

Postihnutie mediastína a/alebo hilových uzlín. Pole zahŕňa tiež mediálne supraklavikulárne uzliny, aj keď nie sú postihnuté. Ramená sú vbok alebo pri tele.

Horný okraj:

Medzistavcový priestor C5 – C6.

Ak sú postihnuté aj supraklavikulárne uzliny, horný okraj musí byť umiestnený na hornom okraji laryngu a laterálny okraj sa prispôsobí podľa odporúčania pre krčné uzliny.

Dolný okraj:

Má byť umiestnený 5 cm pod karinou alebo 4 – 5 cm pod dolným okrajom pred chemoterapiou.

Laterálny okraj:

Objem po chemoterapii s 1,5 cm okrajom.

Oblasť hilov:

Má mať 1 cm okraj, v prípade pôvodného postihnutia okraj má byť 1,5 cm.

IV. Mediastínium s postihnutím krčných uzlín

Ak je postihnutý krk obojstranne, plánuje sa mantle bez axily. Iba ak je postihnutá jedna strana krku, môžu byť blokované telá stavcov, kontralaterálny horný krk a larynx. Kvôli vyššej dávke na krk pri izocentri v oblasti horného mediastína, krk nad dolným okrajom laryngu sa má kryť po 30 Gy.

V. Axilárna oblasť

Ipsilaterálna oblasť axily, infraklavikulárna a supraklavikulárna oblasť sa liečia, keď je axila postihnutá. Ramená sú vbok alebo za hlavou.

Horný okraj:

Medzistavcový priestor C5 – C6.

Dolný okraj:

Pod uhlom lopatky alebo 2 cm pod najnižšou axilárnou uzlinou.

Mediálny okraj:

Ipsilaterálne krčné transversálne výbežky. Telá stavcov sú v poli len pri postihnutí supraklavikulárnych uzlín.

Laterálny okraj:

Okraj axily.

VI. Slezina

Slezina je v poli, iba ak zobrazovacie metódy svedčia pre jej postihnutie. Zahrnutý je objem po chemoterapii s okrajom 1,5 cm.

VII. Abdómen (paraaortálne uzliny)

Horný okraj:

Horný okraj Th 11 a aspoň 2 cm nad pôvodný nález.

Dolný okraj:

Dolný okraj L4 a aspoň 2 cm pod nález pred chemoterapiou.

Laterálne okraje:

Okraj transversálnych výbežkov a aspoň 2 cm za pôvodný objem.

VIII. Inguinálna, femorálna a externá ilická oblasť

Pri postihnutí ktorejkoľvek z týchto lymfatických oblastí, sú spolu ipsilaterálne zahrnuté v poli. Ak sú postihnuté spoločné ilické uzliny, pole má byť po medzistavcový priestor L4 – L5.

Horný okraj:

Stred sakroiliakálneho kĺbu

Dolný okraj:

5 cm pod malý trochanter

Laterálny okraj:

Veľký trochanter a 2 cm laterálne od pôvodného nálezu.

Mediálny okraj:

Mediálny okraj foramen obturatorium, aspoň 2 cm mediálne od pôvodného nálezu.

IX. Dávka

Po úvodnej chemoterapii s kompletnou remisou: 30 Gy

Po úvodnej chemoterapii s parciálnou remisiou: 36 Gy (prípadne 30 Gy + 6 Gy)
v prípade preferencie pracoviska, najmä pri bulky náleze, je možné dávku zvýšiť na 40 Gy

Ak by bola rádioterapia indikovaná ako záchranná liečba:

36 – 44 Gy.

