STRATÉGIA LIEČBY MALÍGNYCH LYMFÓMOV

Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov

Lymfómová skupina Slovenska

Druhé, doplnené a prepracované vydanie
Marec 2011

Lymfómová skupina Slovenska

STRATÉGIA LIEČBY MALÍGNYCH LYMFÓMOV

Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov
Lymfómová skupina Slovenska

Druhé, doplnené a prepracované vydanie, Marec 2011

Stratégie liečby malígnych lymfómov uvedené v tejto práci sú príkladom, ako možno postupovať u chorých. Autori však nenesú zodpovednosť za voľby konkrétneho postupu pri konkrétnom pacientovi. Za ten je v plnom rozsahu zodpovedný ošetrujúci lekár. Platí to v plnom rozsahu aj pre dávkovanie jednotlivých liekov.

Stratégie sú umiestnené na stránkach Lymfómovej skupiny Slovenska, **www.lymphoma.sk**, kde môže prebiehať ich aktualizácia.

Táto publikácia bola vytlačená z edukačného grantu spoločnosti Roche Slovensko, s.r.o.
ISBN: 978-80-970670-0-7

OBSAH

ÚVOD **4**

ZOZNAM AUTOROV **5**

ZOZNAM SKRATIEK **6**

VŠEOBECNÁ ČASŤ **7**

I. NHL B-PÔVODU **12**
Chronická lymfocytová leukémia B-pôvodu a malobunkový lymfóm **12**
Prolymfocytová leukémia B-pôvodu **19**
Splenický lymfóm marginálnej zóny **21**
Vlasatobunková leukémia **23**
Lymfoplazmocytový lymfóm **25**
Extranodálny lymfóm marginálnej zóny MALT-typu **29**
MALT lymfóm žalúdka **32**
Nodálny lymfóm marginálnej zóny **35**
Folikulový lymfóm **37**
Lymfóm plášťových buniek **43**
Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu **45**
Burkittov lymfóm **49**

II. B-BUNKOVÉ LYMFOPROLIFERÁCIE S NEISTÝM MALÍGNYM POTENCIÁLOM **53**
Lymfomatoidná granulomatóza **53**
Potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia **55**

III. NHL T-PÔVODU **57**
Lymfoblastový lymfóm T-pôvodu **57**
NK-bunkový lymfoblastový lymfóm/leukémia **60**
T-bunková prolymfocytová leukémia **61**
Agresívna leukémia z NK buniek **62**
T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov **63**
T-bunková leukémia/lymfóm dospelých **64**

Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu 65
T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou 66
Hepatosplenický T-bunkový lymfóm 68
Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulitíde 69
Mycosis fungoides a Sézaryho syndróm 70
Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm 75
Periférny T-bunkový, bližšie nešpecifikovaný (NOS) lymfóm 76
Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm 78
Anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALK pozitívny a ALK negatívny) 79

IV. T-BUNKOVÉ LYMFOPROLIFERÁCIE S NEISTÝM MALÍGNYM POTENCIÁLOM 81
Lymfomatoidná papulóza 81

V. HODGKINOVE MALÍGNE LYMFÓMY 82
Hodgkinov lymfómy klasický a nodulárny
Hodgkinov lymfóm bohatý na lymfocyty 82

VI. STRATÉGIA LIEČBY MALÍGNYCH LYMFÓMOV- ŠPECIFIKÁ PRE DETSKÝ VEK 86

VII. VÝZNAM POZITRÓNOVEJ EMISNEJ TOMOGRAFIE V DIAGNOSTIKE A LIEČBE ML 98

VIII. NESKORÉ NÁSLEDKY PO LIEČBE LYMFÓMOV 102

IX. PRÍLOHY 113
Príloha č. 1: všeobecné zásady odberu, zasielania a spracovania materiálu na bioptické vyšetrenie 113
Príloha č. 2: genetická diagnostika malígnych lymfómov 115
Príloha č. 3: vybrané štádiovacie systémy 121
Príloha č. 4: vybrané prognostické indexy 123
Príloha č. 5: hodnotenie výkonnostného stavu 125
Príloha č. 6: vybrané liečebné schémy 125
Príloha č. 7: hodnotenie liečebnej odpovede 131
Príloha č. 8: definícia „involved field“ rádioterapie 133

ÚVOD

Milé kolegyne a kolegovia,

Lymfómová skupina Slovenska (LySK) pre Vás pripravila druhé vydanie Stratégie liečby malígnych lymfómov, ktoré držíte v rukách alebo si ho prezeráte na internetovej stránke LySK (www.lymphoma.sk). Prvé vydanie sme pripravili v roku 2007, druhé teda prichádza po 4 rokoch. V priebehu týchto štyroch rokov sa na poli diagnostiky a terapie malígnych lymfómov objavilo pomerne veľké množstvo nových poznatkov, ktoré ovplyvňujú a menia starostlivosť o našich pacientov s lymfómami.

Jednou z najdôležitejších udalostí v tejto oblasti bolo nové vydanie Klasifikácie krvotvorných a lymfatických tkanív (2008), Svetovej zdravotníckej organizácie nádorov, ktoré definovalo niektoré nové lymfómové entity, či lepšie kategorizovalo iné, ktoré sa nachádzali už v predchádzajúcej klasifikácii. Novinkou je aj postupné vyčleňovanie kategórie prelymfómových stavov v celom rade lymfómových jednotiek, ktorých pochopenie môže pomôcť ovládnuť včasnú diagnostiku lymfómov, ale snáď aj preventívne postupy. To všetko by malo napomôcť ďalšiemu zlepšeniu liečiteľnosti a prognózy týchto ochorení v prospech postihnutých pacientov. Keďže táto klasifikácia je základnou normou v oblasti diagnostiky a liečby malígnych lymfómov, v jej kontexte sme upravili aj naše štandardy. V našom materiáli nie sú zahrnuté všetky lymfómové jednotky, to ani nebolo jeho cieľom. V ňom sme sa sústredili najmä na lymfoproliferácie, ktoré patria k najčastejšie sa vyskytujúcim aj často diskutovaným.

V druhom vydaní našich Štandardných postupov nájdete aj osobitné kapitoly zaoberajúce sa problematikou lymfómov detského veku. S ohľadom na narastajúci význam pozitrónovej emisnej tomografie (PET) bola pridaná aj kapitola o štandardných indikáciach PET v oblasti malígnych lymfómov.

Ďalšou z nových kapitol je problematika neskorých následkov liečby malígnych lymfómov (ML), ktorú považujeme za mimoriadne dôležitú z dôvodu dlhodobého prežívania mnohých našich pacientov s ML. Títo dlhodobo prežívajúci pacienti môžu byť síce vyliečení z onkologického ochorenia, ale na strane druhej bývajú často postihnutí závažnými komplikáciami spôsobenými terapiou, ktorú absolvovali.

Tak ako to bolo pri prvom vydaní, aj teraz ide o spoločné kolektívne dielo Lymfómovej skupiny Slovenska, 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. Naďalej tiež platí, že tento materiál nepovažujeme za „uzavretý", ale naopak za otvorený, ktorý Lymfómová skupina Slovenska bude kontinuálne dopĺňať a upravovať v súlade s recentnými poznatkami a podľa prípadných návrhov či kritických doplnkov odbornej verejnosti.

Február 2011

Lukáš Plank a Andrej Vranovský
za Lymfómovú skupinu Slovenska

ZOZNAM AUTOROV

Editori:

Prof.MUDr.L. Plank, CSc	ÚPA JLF UK a UNM a MBC sro, Martin
MUDr.A. Vranovský, PhD	OKHT NOÚ, Bratislava

Spoluautori:

MUDr.T. Balhárek, PhD	ÚPA JLF UK a UNM, Martin
MUDr.V. Ballová	NOÚ, Bratislava
MUDr.E. Bubanská, PhD	KPOH, DFNsP, Banská Bystrica
MUDr. P. Dubinský, PhD	ORO VOÚ, Košice
MUDr.J. Hudeček, CSc	KHaT JLF UK a MFN, Martin
MUDr.D. Ilenčíková, PhD	OLG NOÚ, Bratislava, t.č. Viedeň
MUDr.A. Kafková, PhD	KHaOH FNsP L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice
MUDr.M. Ladická	OKHT NOÚ, Bratislava
MUDr.E. Mikušková	OKHT NOÚ, Bratislava
Doc.MUDr.B. Mladosievičová, PhD	ÚPF LF UK, Bratislava
MUDr.S. Palásthy	OKH, FNsP J.A.Reimana, Prešov
MUDr.P. Povinec, PhD	BIONT, Bratislava
MUDr.P. Szépe, CSc	ÚPA JLF UK a UNM, Martin

ZOZNAM SKRATIEK

V celom materiáli sa používa veľký počet skratiek, viaceré z nich, najmä skratky jednotlivých 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 v jeho viacerých častiach:

AIHA	autoimúnna hemolytická anémia
ANC	absolútny počet neutrofilov
ASCT	autológna transplantácia krvotvorných buniek
BCR	B-bunkový receptor
CLL	chronická lymfocytová leukémia
CMV	cytomegalovírus
CNS	centrálny nervový systém
CT	počítačová tomografia
DK	dolné končatiny
DLBCL	difúzny veľkobunkový lymfóm
EBV	Ebstein-Barrovej vírus
ET	eradikačná liečba
FL	folikulový lymfóm
FLIPI	medzinárodný prognostický index folikulového lymfómu
GFS	gastrofibroskopia
GIT	gastrointestinálny trakt
HCL	vlasatobunková leukémia
HL	Hodgkinov lymfóm
CHT	chemoterapia
IPI	medzinárodný prognostický index
IPS	medzinárodné prognostické skóre
ITP	imúnna trombocytopénia
IV	intravenózny (vnútrožilový)
KD	kostná dreň
KR	kompletná remisia
LAP	lymfadenopatia
LDH	laktátová dehydrogenáza
LPL	lymfoplazmocytový lymfóm
ĽRO	ľavý rebrový oblúk
LU	lymfatická uzlina
MALT	lymfatické tkanivo pridružené k sliznici
ML	malígny lymfóm
MRI	magnetická rezonancia
NC	nasledujúci cyklus
NHL	non-Hodgkinov lymfóm
NK	prirodzené zabíjačské bunky
PET	pozitrónová emisná tomografia
PO	perorálny
PR	parciálna remisia
PRO	pravý rebrový oblúk
PTCL	periférny T-bunkový lymfóm
PTLD	potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie
RT	rádioterapia
SC	subkutánny (podkožný)
TCR	T-bunkový receptor
TRAP	tartrát rezistentná kyslá fosfatáza
USG	ultrasonografia (ultrazvuk)

VŠEOBECNÁ ČASŤ

Malígne lymfómy (ML) sú zhubné nádorové ochorenia, ktoré vznikajú nádorovou klonovou transformáciou buniek lymfocytového radu, a to buniek v rôznom štádiu vývoja lymfocytov, resp. ich diferenciácie. Aj preto ich rozdeľujeme na ML z prekurzorových buniek (lymfoblastov), ktoré zodpovedajú včasným diferenciačným štádiám a na ML zo „zrelých" (periférnych) buniek, ktoré zodpovedajú lepšie diferencovaným bunkám lymfocytového radu. S tým súvisí zvláštnosť morfologického obrazu buniek ML, v ktorom na rozdiel od iných zhubných nádorov zväčša chýbajú výraznejšie atypie či črty anaplázie nádorových buniek a individuálne bunky väčšiny ML sú viac-menej morfologicky podobné ich fyziologickým proťajškom.
Nádory z prekurzorových buniek vznikajú obyčajne v lymfatickom, resp. krvotvornom orgáne, kde sa tieto bunky aj fyziologicky nachádzajú a rozmnožujú. ML z periférnych buniek môžu primárne vznikať buď v lymfatických uzlinách a ďalších orgánoch lymfoidného systému (tzv. primárne nodálne ML), alebo v iných tkanivách, ktoré obyčajne de norma lymfatické tkanivo neobsahujú (tzv. primárne extranodálne lymfómy). Z miesta primárneho vzniku sa väčšina ML šíri preferenčne systémom histohomológnych metastáz, resp. disseminácie 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 miesto, resp. oblasť vzniku.
Malígne lymfómy sa môžu prejaviť ako „solídne" nádory (lymfómy), alebo vo forme lymfocytovej leukémie pri ktorej postihnuté tkanivá sú infiltrované skôr difúzne (napr. splenomegália). Obe formy, solídna aj leukemická, sa môžu prejaviť ako fázy ochorenia pri viacerých ML. Rozdiely medzi nimi, resp. rozdiely medzi solídnym ML 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.
ML patria medzi onkologické ochorenia, ktorých incidencia 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 incidencie 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 ML 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, herbicídom, radiácii, 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. Sľubným sa ukazuje postupné objavovanie celého radu stavov, ktoré predchádzajú vzniku malígneho lymfómu, resp. ktoré predstavujú jeho včasné štádium typu „lymphoma in situ"
Malígne lymfómy sa klasifikujú podľa platnej klasifikácie lymfoproliferatívnych ochorení SZO z r. 2008. Tento klasifikačný systém rozdeľuje ML na podklade nielen morfologických a imunofenotypových znakov, ale zohľadňuje aj genetické a molekulovo-biologické parametre nádorových buniek a rovnako aj klinické prejavy jednotlivých subtypov. V súlade s predošlými klasifikačnými prístupmi sa ML naďalej delia na Hodgkinove (viď tab. 1.) a na non-Hodgkinove malígne lymfómy (ďalej NHL), pričom skupina NHL zahŕňa aj lymfocytové leukémie.

Na základe uvedenej klasifikácie sa určuje *typ* ML („typizácia"), ktorý priamo či nepriamo definuje súčasne aj *stupeň malignity* ML („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 a v prílohe č.3. Pre určenie biologickej povahy nádoru typu ML a z klinického hľadiska je okrem doteraz uvedených faktorov *prognosticky* významné delenie na tzv. indolentné, agresívne a vysoko agresívne typy lymfómov, lebo neliečení pacienti s indolentnými ML prežívajú rádovo roky, s agresívnymi ML rádovo mesiace a s vysoko agresívnymi lymfómami, pokiaľ nie sú liečení, žijú rádovo len týždne. Všetky tieto prístupy majú súčasne povahu prediktívnych parametrov, keď umožňujú „predpovedať" úspešnosť liečby.

Tab. 1. KLASIFIKÁCIA MALÍGNYCH LYMFÓV PODĽA KLASIFIKÁCIE SZO (2008)

I. Nádory z prekurzorových buniek

- B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, bližšie nešpecifikovaná (NOS)
  - B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, s rekurentnými genetickými abnormalitami
  - B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, s t(9;22)(q34;q11.2) *BCR-ABL1*
  - B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, s t(v;11q23); rearanžovaný *MLL* gén
  - B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, s t(12;21)(p13;q22) *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
  - B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, s hyperdiploídiou
  - B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, s hypodiploídiou (hypodiploidná ALL)
  - B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, s t(5;14)(q31;q32) ; *IL3-IGH*
  - B-lymfoblastová leukémia/lymfóm, s t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX-1(TCF3-PBX1)*
- T-lymfoblastová leukémia/lymfóm

II. Nádory zo zrelých B-buniek

- Chronická lymfocytová leukémia/malobunkový lymfóm
- Prolymfocytová leukémia B-pôvodu
- Splenický lymfóm marginálnej zóny
- Vlasatobunková leukémia
- Neklasifikovateľný splenický lymfóm/leukémia
- Lymfoplasmocytový lymfóm
- Ochorenia ťažkých reťazcov
- Plasmocytové nádory
- Extranodálny lymfóm marginálnej zóny lymfatického tkaniva pridruženého k sliznici (MALT lymfóm)
- Nodálny lymfóm marginálnej zóny
- Folikulový lymfóm
- Primárny kožný lymfóm folikulového centra
- Lymfóm plášťových buniek
- Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL), bližšie nešpecifikovaný (NOS)
- B-bunkový lymfóm bohatý na T-bunky a histiocyty
- Primárny DLBCL CNS
- Primárny kožný DLBCL, „končatinový" typ
- EBV pozitívny DLBCL stareckého veku
- DLBCL asociovaný s chronickým zápalom
- Lymfomatoidná granulomatóza

- Primárny mediastinálny (týmusový) veľkobunkový B-lymfóm
- Intravaskulárny veľkobunkový B-lymfóm
- ALK pozitívny veľkobunkový B-lymfóm
- Plazmablastový lymfóm
- Veľkobunkový B-lymfóm vznikajúci v multicentrickej Castlemanovej chorobe asociovanej s infekciou HHV8
- Primárny lymfóm asociovaný s efúziou (seróznej blany)
- Burkitov lymfóm
- B-bunkový lymfóm, neklasifikovateľný, s intermediárnymi črtami medzi DLBCL a Burkitovým lymfómom
- B-bunkový lymfóm, neklasifikovateľný, s intermediárnymi črtami medzi DLBCL a klasickým Hodgkinovým lymfómom

III. Nádory zo zrelých T a NK buniek

- T-bunková prolymfocytová leukémia
- T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov
- Chronické lymfoproliferatívne ochorenie z NK buniek
- Agresívna leukémia z NK buniek
- EBV-pozitívne T-bunkové lymfoproliferatívne ochorenie detí
- T-bunková leukémia/lymfóm dospelých
- Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu
- T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou
- Hepatosplenický T-bunkový lymfóm
- Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulitíde
- Mycosis fungoides
- Sézaryho syndróm
- Primárne kožné CD30 pozitívne T-bunkové lymfoproliferatívne ochorenia
- Primárne kožné gamma-delta T-bunkové lymfómy
- Periférny T-bunkový, bližšie nešpecifikovaný (NOS) lymfóm
- Angioimmunoblastový T-bunkový lymfóm
- Anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL), ALK pozitívny
- Anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL), ALK negatívny

IV. Hodgkinove lymfómy

- Nodulárny Hodgkinov lymfóm s prevahou lymfocytov
- Klasické Hodgkinove lymfómy
- Klasický Hodgkinov lymfóm s nodulárnou sklerózou
- Klasický Hodgkinov lymfóm s prevahou lymfocytov
- Klasický Hodgkinov lymfóm so zmiešanou bunkovosťou
- Klasický Hodgkinov lymfóm s úbytkom lymfocytov

V. Lymfoproliferatívne ochorenia združené s imunodeficienciou

- Lymfoproliferatívne ochorenia združené s primárnymi ochoreniami imunity
- Lymfoproliferatívne ochorenia združené s HIV infekciou
- Posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia (PTLD)
  - PTLD s plazmocytovou hypeprláziou a PTLD podobné infekčnej mononukleóze
  - Polymorfné PTLD
  - Monomorfné PTLD
  - PTLD typu klasického Hodgkinovho lymfómu
- Iné iatrogénne s imunodeficienciou združené lymfoproliferatívne ochorenia

TAB. 2. COTSWOLDSKÁ MODIFIKÁCIA ANN ARBOR ŠTÁDIOVACIEHO SYSTÉMU

Štádium

I	postihnutie jednej oblasti lymfatických uzlín
II	postihnutie viacerých oblastí LU na tej istej strane bránice
III	postihnutie viacerých oblastí LU na oboch stranách bránice
IV	difúzne alebo viacpočetné postihnutie extranodálnych oblastí
E	priame extranodálne rozšírenie z LU 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 LU (paketu LU, tumoru) > 10 cm

Pri určení štádia primárnych extranodálnych lymfómov gastrointestinálneho traktu sa môže používať tzv. Luganská modifikácia Ann Arbor systému, pacientov s B-CLL štádiujeme buď podľa Rai-a alebo Bineta. Uvedené systémy sú uvedené v prílohe č. 3.

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. 4.

Kľúčovým bodom diagnostiky ML je bioptické vyšetrenie. Všeobecné zásady odberu, zasielania a spracovania materiálu na bioptické vyšetrenie sú uvedené v prílohe č. 1. Tieto zásady zahŕňajú konvenčné histopatologické a imunohistochemické metódy vyšetrenia biopticky extiprovaného tkaniva, ako aj ďalšie metódy (prietokovo-cytometrické techniky, ako aj genetické a molekulovo-biologické vyšetrenia). Vyšetrenia, ktoré je nevyhnutné vykonať pred zahájením liečby ML, sú sumarizované v tab. č. 3. V tab. č. 4 sú uvedené vyšetrenia, ktoré je nevyhnutné vykonať len pri niektorých typoch lymfómov, resp. za určitých špecifických podmienok.

Tab. 3. OBLIGATÓRNE VYŠETRENIA PRED ZAHÁJENÍM LIEČBY ML

- vyšetrenie bioptického materiálu kvalifikovaným patológom - hematopatológom
- kompletná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie s dôrazom na oblasti LU 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, abdomenu a malej panvy
- HBsAg, antiHCV, antiHIV1,2, RRR
- vyšetrenie krvnej skupiny
- vyšetrenie kostnej drene: aspirát + trepanobiopsia

Tab. 4. FAKULTATÍVNE VYŠETRENIA PRED ZAHÁJENÍM LIEČBY ML

- 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 B. burgdorferi pri MALT lymfóme kože, H.pylori
- EKG, echo srdca pred plánovaným podávaním antracyklínov
- imunologické + cytogenetické vyšetrenie vyšetrenie periférnej krvi/kostnej drene
- PET-CT (DLBCL, HL, transformované lymfómy)
- USG testes

VYŠETRENIA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pacienti by mali po ukončení terapie absolvovať ambulantné kontroly minimálne každé 3 mesiace počas prvých 2 rokov po skončení liečby, každých 6 mesiacov počas nasledujúcich 3 rokov, neskôr raz ročne.

Pri každej kontrole je nevyhnutné odobrať anamnézu, vykonať fyzikálne vyšetrenie, z laboratórnych vyšetrení kompletný krvný obraz a v prípade agresívnych NHL a HL vyšetriť LDH.

CT vyšetrenie by mal každý pacient absolvovať po ukončení terapie, a ak je nález negatívny, t. j. pacient je v kompletnej remisii, nie sú nutné ďalšie CT kontroly v rámci observácie. Ďalšie CT vyšetrenie je indikované len pri podozrení na relaps. V prípade nálezu reziduálnej rádiologickej abnormality, napr. v mediastíne, je indikované zopakovanie CT vyšetrenia s odstupom 2-3 mesiacov, a ak je nález stacionárny, resp. bez progresie, nevyžaduje terapeutickú intervenciu.

PET-CT objednávame pacientom po ukončení terapie za účelom potvrdenia kompletnej (metabolickej) remisie, event. vylúčenia aktívnej reziduálnej choroby, najmä v prípade rádiologických abnormalít na CT, kde nie je možné odlíšiť fibro-nekrotické masy od viabilného nádorového tkaniva. Viac informácií o PET-CT pozri v kapitole č.VII.

RTG snímka hrudníka - 1x ročne prvých 5 rokov po liečbe u pacientov s mediastinálnym postihnutím.

Mamografické vyšetrenie (MMG) - 1x ročne u žien po dosiahnutí 40. roku života a predošlej iradiácii nadbráničných oblastí, u žien, ktoré mali ožarované nadbráničné oblasti pred dovŕšením 30.roku života, je po 10 rokoch od RT indikovaný intenzívny skríning (USG prsníkov, MRI prsníkov, event. aj MMG pred dosiahnutím 40.roku života).

TSH - 1x ročne u pacientov, ktorí mali iradiovanú štítnu žľazu.

Ďalšie podrobné informácie o možných neskorých komplikáciach liečby a možnostiach ich predchádzania, či skorého záchytu sú uvedené v kapitole č. VIII.

I. NHL B-PÔVODU

CHRONICKÁ LYMFOCYTOVÁ LEUKÉMIA/ LYMFÓM MALÝCH LYMFOCYTOV

DEFINÍCIA

Pre definíciu oboch uvedených nádorov sa dnes používajú dva celosvetove akceptované klasifikačné kritériá:

a. kritériá klasifikácie SZO (2008): podľa nich je **lymfóm malých lymfocytov** (ďalej len SLL) neleukemickým a **chronická lymfocytová leukémia** (ďalej CLL) leukemickým morfologicky a femotypove identickým nádorom, ktorý vzniká nádorovou transformáciou a proliferáciou zrelých (periférnych) B-buniek (tzv. malých B-lymfocytov). Morfologicky je nádor zložený z prevládajúcich malých monomorfných lymfocytov B-pôvodu a z menej početných primiešaných prolymfocytov a paraimunoblastov. Paraimunoblasty a prolymfocyty predstavujú proliferujúce elementy nádoru, ktoré sú dobre viditeľné najmä v tzv. pseudofolikulových rastových zónach tkanivových infiltrátov. **a.1. Pri CLL** sú nádorové bunky prítomné v periférnej krvi v množstve > 5.10^9/L, infiltrujú kostnú dreň a lymfatické uzliny, prípadne iné hemopoetické a non-hemopoetické orgány.

a.2. Pri SLL chýbajú črty leukemizácie (v periférnej krvi je <$5x10^9$/L B-buniek), nádorové bunky majú morfológiu a fenotyp CLL buniek.

b. kritériá medzinárodného konsenzu o CLL tzv. kritériá IWCLL (Hallek a spol., 2008), ktoré upresňujú kritériá nasledovne:

b.1. CLL definuje prítomnosť monoklonovej lymfocytózy (klonalita má byť verifikovaná prietokovo-cytometricky alebo i. metódou) v periférnej krvi v hodnote > 5.10^9/L, ktorá trvá prinajmenej 3 mesiace, bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť orgánového nálezu v KD, LU alebo slezine. Ak sú u pacienta prítomné prejavy cytopénie spôsobené nádorovou infiltráciou KD, alebo iné symptómy typické pre CLL, tak možno stanoviť diagnózu CLL aj pri lymfocytóze <$5x10^9$/L.

b.2. SLL definuje prítomnosť lymfadenopatie, počet B-lymfocytov v periférnej krvi je <$5x10^9$/L a nie je prítomná cytopénia ako dôsledok nádorovej infiltrácie kostnej drene. Na rozdiel od CLL sa v prípade SLL odporúča bioptické vyšetrenie uzliny.

b.3. Monoklonovú B-lymfocytózu (MBL) definuje klonová lymfocytóza v periférnej krvi v hodnote <$5x10^9$/L, pričom lymfocyty vykazujú fenotyp buniek CLL/SLL. U týchto jedincov per definitiam nemajú byť prítomné prejavy lymfadenopatie, ani inej organomegálie (dokázateľnej fyzikálnym vyšetrením, alebo CT), rovnako ani známky cytopénie alebo iné symptómy typické pre CLL.

KÓD ICD-O pre CLL aj pre malobunkový lymfocytový lymfóm je rovnaký: M9823/36.

Incidencia:	3/100 000
Medián veku:	65 r.
Pomer muži/ženy:	2:1
Bunkový pôvod:	antigénom aktivované („skúsené“), ale funkčne nekompetentné a anergné B-bunky s profilom génovej expresie, ktorý zodpovedá B_2 pamäťovým lymfocytom.

Patogenéza: heterogénne ochorenie - rôzne subpopulácie v rámci klonu - inhibícia apoptózy zvýšenou expresiou génu BCL2, zachovaná schopnosť odpovedať na antigény ➔ normálna alebo zvýšená proliferácia. Proliferačná aktivita závisí od mikroprostredia kompartmentu (tzv. protektívne niky /"niche"/ uľahčujú aktívnu proliferáciu)

Fenotyp: **CD19+, CD23+, CD5+, CD20+ (slabá),** CD22+ (slabá),CD79a+, CD11c+ (slabá), slabá expresia sIgM +/-IgD, CD10-, cyklín D1-, CD79b, CD43+/-, FMC7-, ZAP70 pozit. alebo negat. (prognostický faktor).

Genetika: a./ podľa mutačného stavu variabilnej časti ťažkého reťazca Ig génu (V_H):
CLL s *mutáciou* IgV_H (pribl. 50-60%),
alebo CLL *bez mutácie* IgV_H (pribl. 40-50%),

b./ podľa cytogenetických abnormalít:
1. v 80% prípadov zmeny identifikované FISH vyšetrením, rôzny prognostický a prediktívny význam u liečených a neliečených pacientov:
delécia 13q14 (cca 50%)
trizómia 12 (cca 20%) a menej časté
delécia 11q22-23, delécia 17p13 a delécia 6q21, prípadne ich kombinácie
2. normálny karyotyp (cca 20% prípadov).

c./ mutácie *TP53* génu (negatívny prognostický faktor) a i.

Morfologické varianty: a./ histopatologicky:
žiadne (existuje morfologická variabilita – pseudofolikuly a relatívny podiel proliferujúcich buniek s nepresne určeným významom)
b. hematologicky:
- typický
- zmiešaný (prolymfocytový - 10-55% prolymfocytov)
- pleiomorfný (atypický) – atypické lymfocyty, ale < 10% prolymfocytov

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Najčastejšia leukémia prebieha roky bez príznakov, tvorí 25-30% všetkých leukémií dospelých. U mnohých pacientov je diagnostikovaná náhodne pri vyšetrení krvného obrazu.
Pre CLL je typická **generalizovaná lymfadenopatia** (nemusí byť v úvodných štádiách prítomná). Postihuje krčnú, axilárnu a inguinálnu oblasť, v pokročilých štádiách aj abdominálne uzliny. Postihnutie mediastína nie je typické. Masívne izolované zväčšenie LU v ktorejkoľvek lokalite je podozrivé z transformácie do agresívneho lymfómu.

Splenomegália je iniciálne prítomná u 50% pacientov, koreluje s pokročilosťou choroby. Vzhľadom ku **kombinovanému imunodeficitu** sú pacienti náchylní na bakteriálne a vírusové infekcie, incidencia herpes zoster a herpes simplex je okolo 30%; v súvislosti s liečbou narastá riziko oportúnnych infekcií: Candida, Aspergillus, Pneumocystis jirovecii, herpesvírusy vrátane cytomegalovírusu.
Anémia je častá, vzniká z viacerých príčin: 1) je spôsobená infiltráciou KD a zodpovedá pokročilosti ochorenia; 2) autoimúnna hemolytická postihuje 10-25% pacientov (CLL je najčastejšou príčinou sekundárnych hemolytických anémií); 3) na imúnnom podklade priebeha tiež čistá aplázia erytrocytového radu –„pure red cell" aplázia – 6% pacientov; 4) raritná anémia spôsobená infekciou parvovírusom B19. **Trombocytopénia** sa vyskytuje ako prejav zlyhania KD alebo ako autoimúnna trombocytopénia, postihuje asi 2% pacientov.

DIAGNOSTIKA

V súčasnosti sa v klinickej praxi – v diagnostike, stagingu a zhodnotení liečebnej odpovede používajú okrem už vyššie uvedených kritérií (viď definícia) štandardné postupy publikované v roku 2008 IWCLL – sponsored working group (International workshop on chronic lymphocytic leukemia).

Diagnostické kritériá	NCI-SWG 1996	IWCLL 2008
Lymfocytóza v perifernej krvi	> $5x10^9$/l	> $5x10^9$/l
Morfológia lymfocytov	Nešpecifikované – zrelého vzhľadu	Malé, zrelé, s úzkym lemom cytoplazmy, s denzným jadrom bez jadierok
Atypické bunky (prolymfocyty)	< 55% alebo < $15x10^9$/l	< 55%
Trvanie lymfocytózy	Nevyžaduje sa	> 3 mesiace
Imunofenotyp	≥ 1 B-znak (CD19, CD20, CD23) a pozitivita CD5 pri negativite ostatných T znakov Monoklonová expresia κ a λ reťazca Slabá expresia povrchového Ig	≥ 1 B-znak (CD19, CD20, CD23) a pozitivita CD5 pri negativite ostatných T znakov Monoklonová expresia κ a λ reťazca Slabá expresia povrchového Ig
Kostná dreň	≥ 30% lymfocytóza	≥ 30% lymfocytóza

Morfologické vyšetrenie periférnej krvi a potvrdený charakteristický fenotyp pomocou prietokovej cytometrie je k postaveniu diagnózy postačujúci. Niektoré prípady s typickým imunofenotypom vykazujú morfologické varianty. Prítomnosť 10-55% prolymfocytov v periférnej krvi nazývame CLL so zvýšeným počtom prolymfocytov (zmiešaná CLL/PLL). Prítomnosť atypických, veľkých lymfocytov a zriedkavo aj s naštiepeným jadrom definuje pleiomorfný (atypický) variant CLL.
Vyšetrenie kostnej drene (KD) nie je k stanoveniu diagnózy bezpodmienečne nutné, ale informuje nás o rozsahu a type infiltrácie, príčine cytopénie a pomáha zhodnotiť dreňovú rezervu. Aspirát aj biopsiu KD sa odporúča realizovať pred liečbou, pri hodnotení jej efektu a aj pri perzistujúcich cytopéniách.
Prípady spĺňajúce kritériá CLL: 0.štádium podľa Raia s Hb > 130 g/l, s lymfocytózou < $30xl0^9$/L a s časom zdvojenia lymfocytov > 12 mesiacov zodpovedajú tzv.**" tlejúcej" CLL.**

Základné vyšetrenia:
Základné vstupné vyšetrenia: sú uvedené vo všeobecnej časti, ďalej odporúčame stanovenie počtu retikulocytov a Coombsov test, funkčné vyšetrenie obličiek (pred liečbou HCVa CMV), pri podozrení na transformáciu biopsia LU. CT vyšetrenie nie je podmienkou.
Prognostické markery:
Vzhľadom k prognostickému významu patrí dnes k „žiadúcemu" štandardu vyšetrenie genetické – interfázová FISH (detekcia typických genomických aberácií). Vhodné je realizovať imunohistochemické alebo FC vyšetrenie ZAP-70 („zeta associated protein" koreluje s mutačným stavom). Analýza mutačného stavu génov variabilnej časti ťažkých reťazcov imunoglobulínov (IgVH) nie je v súčasnosti štandardne odporúčaná.

STAGING

Systém podľa Raia:

Štádium	Kritérium	Medián prežívania (roky)	Riziko
0.	Lymfocytóza v periférii > $5x10^9$/l	> 10	Nízke
I.	Lymfocytóza + lymfadenopatia	8	Stredné
II.	Lymfocytóza + hepato/splenomegália ±LAP	5	
III.	Lymfocytóza + anémia (Hb < 110 g/l) ±LAP	2	Vysoké
IV.	Lymfocytóza + Tr-pénia (Tr < $100x10^9$/l) ±LAP	<2	

Systém podľa Bineta:

Stupeň	Kritérium	Medián prežívania (roky)	Riziko
A	postih < 3 oblastí LU, Hb > 100, Tr > $100x10^9$/l	12	nízke
B	postih ≥ 3 oblasti LU, Hb > 100, Tr > $100x10^9$/l	5	stredné
C	Hb < 100 g/L Tr < $100x10^9$/l	2	vysoké

Poznámka: Signifikantná lymfadenopatia znamená priemer LU > 1 cm; cytopénie nie sú na imunitnom podklade
Definícia oblastí v štádiovacom systéme podľa Bineta:
1. hlava, krk, Waldeyerov okruh (zväčšenie viac skupín LU sa pokladá za jednu oblasť)
2. axily (postihnutie oboch axíl sa pokladá za jednu oblasť)
3. inguiny (postihnutie oboch inguín sa pokladá za jednu oblasť)
4. palpovateľná slezina; 5. palpovateľná pečeň

LIEČBA

INDIKÁCIE LIEČBY CLL
Vo všeobecnosti pacientov s nízkym rizikom – Rai 0 a Binet A observujeme bez liečby („watch and wait"). Stratégiu „watch-and-wait" aplikujeme aj u pacientov s intermediárnym rizikom Rai I-II a Binet B, ktorí nejavia známky aktívnej choroby.

1. Neodkladne: štádium Rai III a IV alebo Binet C
2. „B" príznaky
3. progredujúca lymfocytóza > 50% za 2 mesiace
4. zdvojovací čas lymfocytov (LDT) < ako 6 mesiacov

5. masívna (>10cm) alebo progredujúca alebo symptomatická lymfadenopatia
6. masívna splenomegália (> 6cm pod ĽRO) alebo progredujúca alebo symptomatická
7. AIHA a AITP rezistentná na liečbu kortikosteroidmi a ostatnú štandardnú liečbu
8. progresívne zlyhávanie kostnej drene

Poznámka: 1. nie je špecifikovaný absolútny počet leukocytov alebo lymfocytov na zahájenie liečby
2. pri tlejúcej CLL vysoký LDT ako sólo parameter progresie nie je použiteľný v indikácii liečby
3. hypogamaglobulinémia alebo monoklonová alebo oligoklonová paraproteinémia nie je dôvodom na zahájenie liečby! 4. progresia musí byť evidentne zdokumentovaná v aspoň v 2 klinických kontrolách (ide o štádium Rai I.a II. A Binet B).

Pre výber liečebnej stratégie je rozhodujúci vek (<65 rokov a ≥65 rokov) a výkonnostný stav pacienta, komorbidita, rizikové faktory a odpoveď na liečbu. Dôležité je funkčné vyšetrenie orgánov.

I. INICIÁLNA LIEČBA

I.A pacienti v dobrom výkonnostnom stave (aktívny prístup „go-go“)

1. FCR (fludarabín + cyklofosfamid + rituximab) –štandard pre pacientov < 65 rokov (možná kombinácia aj s iným purínovým analógom)

Fludarabín 25mg/m^2/d p.o. D1-5
CFA 150 mg/m^2/d p.o. D1-5 (Alebo 250mg/m2 i.v. D1-3)
Rituximab 375mg/m^2 inf D1 v 1.cykle, eskalácia 500mg/m2 od 2.cyklu; NC D29, 6.cyklov

2. Vo veku nad 65 rokov redukujeme dávky (modifikácia podľa 1.tzv.low-dose – Lenoci alebo 2. **FCR-lite**):

Fludarabín 25mg/m^2/d p.o. max 40mg D1-4
CFA 150mg/m^2/m2/d p.o. D1-4
Rituximab 375mg/m^2 D1 inf v 1.cykle, eskalácia 500mg/m2 od 2.cyklu; NC D29, 6 cyklov

Fludarabín 20mg/m^2/d i.v. D1-3
CFA 150mg/m^2/m^2/d i.v. D1-3
Rituximab 375mg/m^2 D1 inf v 1.cykle, eskalácia 500mg/m2 od 2.cyklu; NC D29, 6 cyklov
(v štúdii je dávkovanie rituximabu D1 a D15 cyklu!)

a samozrejme podľa funkcie obličiek – pri poklese kreatinín klírensu pod 70ml/min – redukcia fludarabínu aj CFA ihneď o 50% (zvážiť alternatívy, ak sú dostupné), kontraindikované je podávanie fludarabínu pri poklese pod 30ml/min. (V prípade toxicity redukcia FC o 20% alebo skrátiť o deň podania).

3. pacienti s del 17p (vysokorizikoví - „high-risk“):

A, alemtuzumab 30mg/denne 3 x týždenne, 12 týždňov i.v./s.c.
B, alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (príbuzenská/nepríbuzenská) – individuálne zváženie – mladší pacienti (do 60 rokov)
C, zaradenie do klinickej štúdie.

4. pacienti nevyžadujúci liečbu CLL, s AIHA:

1. kortikosteroid (útočná dávka prednizon/prednizolon 1mg/kg p.o. 2-4 týždne s následnou deeskaláciou – udržiavacia dávka 2-6 týždňov + postupne vysadiť v priebehu 3 mesiacov);
2. ak je nutný rýchly efekt: HD-MP 1g i.v./5 dní + HD-IVIg 0,4mg/kg/5 dní;
3. pri nedosiahnutí klinickej odpovede:

A. pri relapse cyklosporín A (mykofenolát mofetil, low-dose CFA) – odpoveď asi za 6 týždňov ➔ ak non-responder ➔ rituximab;
B. non-responder na steroidy iniciálne (napriek eskalácii dávky 1,5mg/kg/d): rituximab 375mg/m2 4x (+CFA + DXM/MP),
C. splenektómia (pri nekontrolovateľnej AIHA),
D. liečba CLL: rituximab + CFA + DXM alebo alemtuzumab (fludarabín možno podať až po odoznení hemolýzy).

Zvážiť udržiavaciu liečbu CSA v prípade komplikovaného priebehu po dosiahnutí odpovede.

5. pacienti nevyžadujúci liečbu CLL, s AITP:

1.kortikosteroidy + HD-IVIg;
2. rituximab ako vyššie;
3. vinkristín 1mg i.v. 4-6 týždňov;
4. CSA účinnejší pri poliekovej ITP
5. splenektómia;

6. pacienti nevyžadujúci liečbu CLL s PRCA – kortikosteroid, cyklosporín, rituximab – ako AIHA

I.B pacienti s komorbiditou (prístup „slow-go“):

1. Bendamustin + rituximab (BR) – pacienti nevhodní na liečbu fludarabínom (pri toxicite fludarabínu) alebo pri zníženej funkcii obličiek alebo vo vyššom veku (≥ 65r) pri dobrom výkonnostnom stave:
Bendamustin 90mg/m2 i.v. D1, 2
Rituximab D1 inf 375mg/m2 v 1.cykle, eskalácia 500mg/m2 od 2.cyklu; NC D29, 6 cyklov
2. Chlorambucil + rituximab

I.C prístup – ťažká komorbidita, očakávané skrátené prežívanie (prístup „no-go“)

1. Chlorambucil v monoterapii
1. cyklicky 6-10 mg/denne p.o. (0.1mg/kg) 10 dní NC D 29
2. intermitentne 0,5mg/kg D 1 a D 15 NC D29
2. Suportívna liečba

II. LIEČBA REFRAKTÉRNEJ CHOROBY
„Go-go“:
1. alemtuzumab 30mg/denne 3xtýždenne, 12 týždňov i.v. (s.c. 16 až 18 týždňov)
2. individuálne zváženie **alogénnej TKD/**klinická štúdia
3. individuálne **FluCam** (fludarabín + alemtuzumab), ev. **FCCam; CFAR** (CFA + fludarabín + alemtuzumab + rituximab); **OFAR** (oxaliplatina + fludarabín + ara-c + rituximab)
„Slow-go“:
alemtuzumab (pri del 17p**), B-R, R-CHOP,**

III. LIEČBA RELAPSU

1.**1.relaps**: > 6 mesiacov po fludarabínovom režime:
opakuj 1.líniu (FCR, BR, R-FCM)
2. ak klonový vývoj s del 17 – **alemtuzumab**
3. „bulky, fludarabín- refraktérna" alebo „double" refraktérna CLL" - **ofatumumab**
3. individuálne zváženie **alogénnej TKD podľa EBMT kritérií**
4. paliácia: RAT, vysokodávkované kortikosteroidy, polyCHT režimy (CVP, CHOP)

IV. LIEČBA TRANSFORMOVANEJ CLL – liečiť podľa histologického nálezu

V. ALOGÉNNA TRANSPLANTÁCIA

Odporúča sa pre **mladých pacientov, ktorí sú:**
1. vysoko rizikoví (del 17p) v 1.línii
2. primárne refraktérni na purínové analógy
3. relaps do 2 rokov po purínových analógoch.

HODNOTENIE LIEČEBNEJ ODPOVEDE (CHESON + IWCLL):

Kompletná remisia CLL – pretrvanie všetkých podmienok > 2 mesiace po ukončení terapie:

A	1.	Bez lymfadenopatie
	2.	Bez hepatomegálie a splenomegálie
	3.	Bez konštitučných symptómov
	4.	Periférny KO: lymfocytóza < $4{,}0x10^9$/l
B	5.	Kostná dreň aspiračne a biopticky (2 mesiace po Th + klinická a laboratórna KR): normocelulárna, Ly menej ako 30% (zo všetkých jadrových buniek), bez lymfoidných nodulov. Ak je hypocelulárna, zopakuje sa vyšetrenie o 4 týždne. Neutrofily > $1{,}5x10^9$/l Tr > $100x10^9$l Hb > 110 g/l

KR s lymfoidnými nodulmi v kostnej dreni – nPR („nodular"PR)
KR s perzistujúcou cytopéniou po liečbe – CRi („CR with incomplete marrow recovery")

Parciálna remisia CLL – trvanie > 2 mesiace po Th » 2 kritériá skupiny A a aspoň jedno z kritérií skupiny B:

A	1.	≥50% pokles periférnej lymfocytózy
	2.	≥50% zmenšenie lymfadenopatie
	3.	≥50% zmenšenie pečene a sleziny
	4.	50% redukcia infiltrácie KD
B		Neutrofily ≥ $1{,}5x10^9$/l alebo vzostup o 50%
		Tr ≥ $100x10^9$/l alebo vzostup o 50%
		Hb ≥ 110 g/l alebo vzostup o 50%

PROLYMFOCYTOVÁ LEUKÉMIA B-PÔVODU

DEFINÍCIA

Prolymfocytová leukémia B-pôvodu (ďalej PLL) je je nádor tvorený proliferáciou prolymfocytov, ktorá postihuje periférnu krv a vedie k infiltrácii kostnej drene a ďalších orgánov (najmä sleziny). V perifernej krvi tvoria prolymfocyty viac než 55% lymfoidných buniek.
Podľa kritérií SZO klasifikácie transformácia CLL v zmysle zvýšenia podielu prolymfocytov nepredstavuje pravú PLL. To isté platí o prípadoch morfologicky podobných PLL s dokázanou translokáciou t(11;14)(q13;q32).

KÓD ICD-O M9833/36

Incidencia:	zriedkavý nádor (pribl. 1% všetkých lymfocytových leukémií)
Medián veku v čase dg:	65-70 rokov
Pomer muži/ženy:	pribl. 1.1
Bunkový pôvod:	z periférnych B-Ly „neznámeho“ pôvodu
Fenotyp:	- silná expresia sIgM +/- IgD, - silná expresia CD19+,CD20+,CD22+,CD79a+,CD79b+,FMC7+, - CD23- a CD5- (1/3 prípadov PLL je pozit.) - ZAP70 a CD38 + v cca ½ prípadov (bez vzťahu k stavu *IgVH*)
Genetika:	
- gény IgR:	- Ig gény klonálne rearanžované, - pomer prípadov s mutovaným, resp. nemutovaným génom *IgVH* je pribl. rovnaký (predominantne sú postihnuté gény *VH3* a *VH4*,
- cytogenetika:	- prípady s t (11;14)(q13;q32) sa dnes považujú za leukemické varianty MCL a nie za PLL, - časté sú komplexné genetické abnormality (najmä del 17p a mutácie TP53
Patogenéza:	de novo leukémia (nie transformácia z CLL)
Priebeh:	typický - obyčajne agresívnejší než v CLL.

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Extrémne zriedkavá leukémia, tvorí 1% lymfoidných leukémií.
Symptomatológia.
Typická je výrazná splenomegália bez periférnej lymfadenopatie. Zvyčajná je prítomná výrazná lymfocytóza viac ako $100x10^9$/L. V 50% prípadov je anémia a trombocytopénia. Občas sa zistí monoklonová gamapatia IgM.

DIAGNOSTIKA

Kritériom je viac ako 55% alebo viac ako $15x10^9$/L prolymfocytov v periférnej krvi. Sú to bunky strednej veľkosti, dvakrát väčšie ako lymfocyt, s okrúhlym jadrom, mierne kondenzovaným chromatínom, s výrazným centrálnym jadierkom 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 obtiažne rozlišovať blastoidný variant MCL, splenický lymfóm marginálnej zóny, CLL so zvýšeným počtom prolymfocytov (CLL/PL), prípadne aj variantnú HCL.

STAGING

Nebol vypracovaný.

PROGNÓZA

Bežný agresívny podtyp má medián prežívania menej ako 1 rok, indolentný podtyp má medián prežívania viac ako 3 roky. Faktory nepriaznivej prognózy sú vek nad 67 rokov, Hb pod 120,0 g/L a mutácia p53.

LIEČBA

Liečebné postupy, používané pri B-CLL, dosahujú pri B-PLL nižšie percento celkových odpovedí (COP 20%, CHOP – 50% ORR). Liečbou purínovými analógmi, hoci zriedka, sú dosahované aj kompletné remisie. Splenektómia zlepšuje stav pacienta, ale neoddiali progresiu. Podobný efekt má RAT sleziny.
Transplantácia kmeňových buniek (autológna alebo alogénna) nepatrí medzi štandardné spôsoby liečby B-PLL, ale je možné dosiahnuť kompletnú remisiu.

SPLENICKÝ LYMÓM MARGINÁLNEJ ZÓNY

DEFINÍCIA

Splenický lymfóm marginálnej zóny (ďalej SMZL) 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 LU a šíriť sa, ako tzv. vilózne lymfocyty, aj do periférnej krvi.

KÓD ICD-O: M 9689/36

Podľa klasifikácie SZO (2008) medzi primárne splenické lymfómy patrí ďalej neklasifikovateľný splenický lymfóm/leukémia, ktorý zahŕňa tzv. difúzny splenický malobunkový lymfóm červenej pulpy (ICD-O kód 9591/36) a variantnú vlasatobunkovú leukémiu (ICD-O kód M 9591/36). Oba tieto nádory musia byť odlíšené od častejšieho SMZL.

Incidencia	menej než 2-3% všetkých B NHL
Medián veku v čase dg	viac ako 50 rokov
Pomer muži/ženy	1:1
Fenotyp	- sIgM+, sIgD+, monotypický c-Ig (reštrinkcia na úrovni ľahkých reťazcov) - pozitivita B-znakov (CD19+,CD20+, CD22+, CD79a+), - CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, cyklín D1-
Genetika	
Ig receptor:	- rearanžovanie reťazcov *IgR* receptora
Iné:	- poruchy 7. chromozómu - špecifická molekulová signatúra (aktivácia kaskády AKT1)
Patogenéza	- neznáma, nejasný vzťah k LPL, - u časti pacientov susp. vzťah k HCV (najmä u obyvateľov južnej Európy)
Bunkový pôvod	B-bunka nejasného pôvodu
Klinický variant	SMZL s vilóznymi lymfocytmi

PREJAVY A PRIEBEH OCHORENIA

Najčastejšími a veľmi typickými príznakmi pri SLMZ sú splenomegália, lymfocytóza a u časti pacientov aj hemolytická anémia (HA) alebo imúnna trombocytopénia (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 LU prípadne LU 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 β2 mikroglobulínu, lymfocytózu, anémiu (u časti pacientov sa dokáže HA a pozitívny Coombsov test), trombocytopéniu 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 upravia hodnoty krvného obrazu, ustúpia subjektívne ťažkosti a väčšina pacientov v nasledujúcom období pomerne dlho nepotrebuje žiadnu inú liečbu.

STAGING OCHORENIA

Pozri všeobecnú časť, pri tomto type lymfómu je vždy potrebné vylúčiť sérológiou vírusovú hepatitídu C (HCV).

LIEČBA

HCV +	Liečba hepatitídy (hepatológom)
Observácia (W&W)	Asymptomatickí pacienti, ak je → ľahká splenomegália, → iba lymfocytóza ak nie sú → významné cytopénie → príznaky hyperviskózneho syndrómu pri IgM paparot. Asi 20-25% pacientov Medián času do prvej liečby: 3 roky
Splenektómia **Indikácie** **Výhody**	Symptomatickí pacienti → symptomatická splenomegália → cytopénia (najmä pri vývoji Tr-pénie indikovať výkon včas) → nejasná diagnóza • zlepšenie celkového stavu pacienta • úprava hematologických parametrov, • diagnostický + terapeutický výkon Asi 75-80% pacientov U väčšina 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 KD, celkové príznaky, LDH) → po splenektómii, ak sú prítomné rizikové faktory

Rizikové faktory

zvýšené hodnoty LDH (ak príčinou nie je hemolýza)
B-symptomatológia
histologické alebo cytologické známky transformácie do DLBCL
autoimúnne fenomény (HA, ITP, získané koagulopatie, pozitívny Coombsov test)

Chemoimunoterapia

chlorambucil, cyklofosfamid /+ prednizon ak je HA alebo ITP
purínový analóg (ak nie sú prítomné autoimúnne fenomény)
rituximab
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 indolentný 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 9940/36

Incidencia:	2,9/1 000 000, tvorí cca 2% všetkých lymoidných leukémií
Medián veku v čase dg:	50 rokov
Pomer muži/ženy:	5:1
Bunkový pôvod:	aktivovaná (postgerminálna) pamäťová B2 bunka
Fenotyp:	CD19+,CD20+,CD22+,CD79a+,CD79b-,CD5-,CD10-,CD23-,sIg+ CD11c+ (silne),CD25+ (silne),FMC7+,CD103+, CD123+, annexin A+, cyklín D1+ (slabšia pozitivita než v mCL). V histologických rezoch DBA44+.
Genetika-	
-gény Ig receptorov:	gény ťažkých a ľahkých reťazcov Ig sú rearanžované, gény variabilných častí Ig sú mutované,
-cytogenetika:	- žiadna špecifická abnormalita nebola popísaná - napriek expresii cyklínu D1 ale bez t(11;14) a bez rearanžovania *CCND1* génu
Patogenéza:	
Morfologické varianty:	- typický - variant s jadierkami (vHCL – podľa SZO klasifikácie patrí do kategórie neklasifikovateľného splenického lymfómu/leukémie)
Klinické podtypy:	podľa morfologických variantov

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Zriedkavé ochorenie, tvorí asi 2% lymfatických leukémií.

Symptomatológia

Asi 1/3 až ½ prípadov je zachytená náhodne. Typická je splenomegália bez periférnej lymfadenopatie. Asi v 1/3 prípadov sa CT vyšetrením zistí abdominálna alebo mediastinálna lymfadenopatia. V krvnom obraze je pancytopénia s malým množstvom neoplastických buniek. Infiltrovaná môže byť aj pečeň a koža.

DIAGNOSTIKA

Diagnostická triáda pozostáva z pancytopénie (50%), splenomegálie (90%) a cirkulujúcich vlasatých buniek. Vlasaté bunky sú malé až stredné lymfoidné bunky s oválnym alebo „fazuľovitým" jadrom, s homogénnym spongióznym chromatínom. 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 dg nie je dôležitá kvantifikácia týchto buniek v periférnej krvi. Typická je cytopénia až pancytopénia,

vždy je monocytopénia. Zriedkavo je prítomná leukocytóza. U 15% pacientov sa vyskytujú autoimúne ochorenia - artritídy, artralgie a kožné nodulárne vaskulitické zmeny. Hladina imunoglobulínov býva, na rozdiel od CLL, normálna. Aspirácia kostnej drene býva „suchá". Pre diagnózu je zvyčajne potrebné trepanobioptické vyšetrenie KD. 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 HCL, ale cirkulujúce lymfocyty s vilóznou cytoplazmou majú výrazné jadierka, čím pripomínajú prolymfocyty. Cytochemicky sú TRAP negatívne, imunofenotypizáciou sa zisťuje CD25-, CD103-. Lymfocytóza je zvyčajne viac ako $50x10^9$/L. Monocytopénia nie je prítomná. Diferenciálne diagnosticky je potrebné vylúčiť splenický lymfóm marginálnej zóny a B-PLL. Odpoveď na liečbu je neuspokojivá, medián prežívania je výrazne kratší, ako pri typickej HCL.

STAGING

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

LIEČBA

Inkurabilné ochorenie, predčasná liečba nie je vhodná. V prípadoch, ak nie sú splnené kritériá na zahájenie liečby (viď nižšie), aplikovať stratégiu „watch and wait".

Indikácie liečby HCL:

1. Hb < 100 g/L 2. Neutrofily < $1,0x10^9$/L 3. Trombocyty < $100x10^9$/L 4. Systémové prejavy

Konvenčná liečba používaná pri iných malígnych lymfómoch je neúspešná.

Splenektómia - indikácie: ruptúra sleziny
veľká slezina > 10 cm pod ĽRO oblúk s miernou infiltráciou drene
veľká slezina > 10 cm pod ĽRO oblúk s ťažkou cytopéniou

Interferón-alfa (3 x 10^6 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 kontinuálna i.v. infúzia 7 dní
alebo Litak - 0,l4 mg/kg/deň s.c. bolus 5 dní .

Kompletná remisia: a) normalizácia všetkých troch parametrov KO
(Hb nad 120 g/L, ANC nad $1,5x10^9$/L, Tr nad $100x10^9$/L)
b) kostná dreň menej ako 5% vlasatých buniek

Parciálna remisia: normalizácia všetkých troch parametrov KO

Liečba relapsu: kladribín
rituximab
interferón-alfa
pentostatin (deoxykoformycín) – v EÚ neregistrovaný

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).

LYMFOPLAZMOCYTOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

Lymfoplazmocytový lymfóm (LPL) je nádor tvorený proliferáciou malých B-lymfocytov, plazmocytove diferencovaných lymfocytov a plazmocytov, ktorý postihuje KD, lymfatické uzliny a slezinu, prípadne i. orgány a ktorý vedie k paraproteinémii (obyčajne IgM). V jadrách nádorových buniek bývajú PAS+ intranukleárne (tzv. Dutcherove) inklúzie. Podľa SZO klasifikácie je dg. LPL diagnózou per exclusionem a vyžaduje diferenciálno-diagnostické odlíšenie iných malobunkových NHL B-pôvodu, najmä NHL z buniek marginálnej zóny (MZL). Hranica medzi LPL a MZL je však neostrá.

KÓD ICD-O M kód: 9671/36

Incidencia:	cca 3/1 000 000
Medián veku v čase dg:	pribl. 60 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- (zriedka +), CD43+/-, CD138+ v plazmocytoch.
Genetika:	- bez chromozómového alebo genetického špecifického znaku, - niekedy del 6q, zriedkavo trizómia 3, alebo 4, alebo 18, - zriedka t (9;14) a rearanžovaný gén *PAX-5*
Patogenéza:	- rodinná predispozícia až u 20% pacientov, - v niektorých geografických oblastiach, resp. rôznych populáciách sa predpokladá asociácia s infekciou HCV.
Klinické podtypy:	Waldenströmova makroglobulinémia (WM) - LPL s infiltráciou kostnej drene a paraproteinémiou IgM ľubovoľnej koncentrácie, choroba ťažkých reťazcov γ (γ-HCD; Franklinova choroba) – tvorba ťažkých γ-reťazcov, pričom chýbajú väzobné miesta pre ľahké reťazce Ig.

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA OCHORENIA

LPL je ochorením prevažne staršieho veku a jeho incidencia významne stúpa po 60. roku života. Prejavuje sa 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. Paraproteinémia sa vyskytuje u 29 - 50% pacientov a je prevažne typu IgM.

Paraproteinémia IgM je syndróm sprevádzajúci niektoré B-NHL: LPL, CLL, mnohočetný myelóm a lymfómy marginálnej zóny. Môže se vyskytovať aj pri MGUS (monoklonálna gamapatia nejasného významu). IgM-MUGS je definovaná 1/ asymptomatickou paraproteinémiou IgM <30 g/l, 2/ hladinou Hb > 120 g/l a 3/ neprítomnosťou lymfómu a symptómov prisudzovaných paraproteinémii IgM.

Waldenströmova makroglobulinémia (WM) je definovaná prítomnosťou 1/ LPL infiltrujúceho kostnú dreň a 2/ paraproteinémiou IgM a nie je synonymom LPL. Paraproteinémia IgM môže spôsobovať *hyperviskózny syndróm* (u 10 - 30% pacientov s touto paraproteinémiou) v dôsledku zvýšeného objemu plazmy (spravidla pri hodnotách paraproteínu > 30 g/l), ktorý se najčastejšie prejavuje krvácaním zo slizníc nosa, ďasien a GITu. Medzi jeho ďalšie prejavy

patria bolesti hlavy, hučanie v ušiach, závrate, poruchy sluchu a zraku a v ťažkých prípadoch srdcové zlyhanie, somnolencia, stupor a kóma. *Neuropatia* sa vyskytuje asi u 10% chorých s paraproteinémiou IgM a je spôsobená antimyelínovou aktivitou paraproteínu. Prejavuje sa periférnou neuropatiou (pocit necitlivosti a brnenia, parestézia), 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 na teplote, ale aj koncentrácii 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.
Extranodálne infiltráty nie sú pri LPL časté. Najčastejšie sú postihované pľúca (3-5% chorých). Osteolytické kostné lézie sú nezvyčajné (menej ako 5% chorých) a sú detekovateľné MRI.
V krvnom obraze je spravidla anémia a trombocytopénia, počet leukocytov nebýva zvýšený, nádorové bunky sú prítomné v periférnej krvi (leukemizácia). Pri paraproteinémii 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 paraproteinémii nachádzajú u väčšiny chorých (až u 80%). Poškodenie obličiek (depozity paraproteínu v glomeruloch, ukladanie AL-amyloidu) je však ojedinelé.

DIAGNOSTIKA A STAGING OCHORENIA

Štandardné vyšetrenia indikované u malígnych lymfómov doplnené o vyšetrenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu, proteinúria/24 hod.), 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 PROGNÓZA

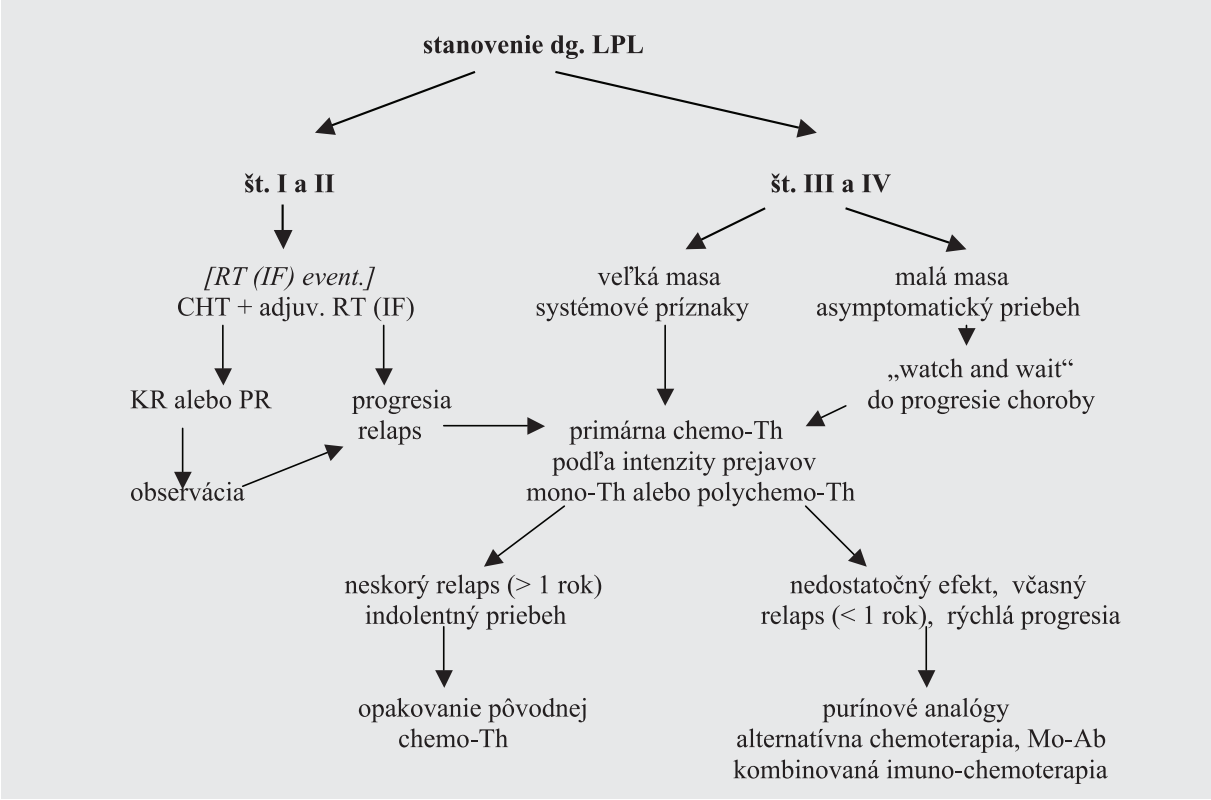
LPL je doposiaľ nevyliečiteľné ochorenie s indolentným priebehom. Medián prežívania je 5 rokov od stanovenia diagnózy, cca 20% chorých prežíva viac ako 10 rokov.
Rizikové faktory pre vznik ochorenia tvoria zvyšujúci sa vek, mužské pohlavie, biela rasa a prítomnosť MGUS (u cca 20% pacientov progresia do LPL či mnohočetného myelómu).
Negatívne prognostické znaky sú pokročilý vek, cytopénia v periférnej krvi, neuropatia a hmotnostný úbytok. 0chorenie se môže transformovať do agresívneho B-NHL (DLBCL).
Transformáciu lymfómu do DLBCL signalizuje rýchly rast nádorovej masy (zvýšenie hladiny β-2 mikroglobulínu a LD), rozvoj B-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 blastov disperzných. 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 pacientami liečenými bezprostredne po stanovení diagnózy a tými, u ktorých bola liečba zahájená až v symptomatickom štádiu ochorenia.
Parametre poukazujúce na progresiu ochorenia do symptomatického štádia: 1/ Hb < 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 pulzne 0,3 mg/kg/deň p.o. v trvaní 7 dní každých 6 týždov - rovnaký terapeutický efekt, účinok liečby sa prejavuje veľmi pomaly (až po 6 mesiacoch liečby) !
Cyklofosfamid, melfalan – sú rovnako efektívne.
Lieky sa podávajú do dosiahnutí fázy plató (maximálne zníženie prejavov ochorenia, ktoré sa po 3 mesiace nemení) a potom sa liečba preruší (zníženie rizika komplikácií liečby – sekundárne malignity). Opakované začatie liečby pri progresii ochorenia.
Alkylačné látky v kombináciách - M-2 protokol (VBMCP), COP, melfalan + cyklofosfamid + prednizon – rýchlejšia cytoredukcia, celkový efekt je podobný monoterapii.

Purínové analógy
Fludarabín - v monoterapii alebo v kombinácii (napr. Flu-Cy, rituximab-Flu+Cy), pomalý nástup účinku, efektívny aj u pacientov liečených alkylačnými látkami alebo rezistentných na kladribín.
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/m^2/deň po dobu 2 hod. do centrálnej žily v trvaní 5 dní. Liečba kladribínom je sprevádzaná významnou myelosupresiou. Liečba kladribínom neprináša efekt chorým, ktorí sú rezistentní na fludarabín.

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

Monoklonové protilátky
Rituximab (anti-CD20 Ab) nespôsobuje myelosupresiu a jeho účinok nie je ovplyvňovaný hladinou hemoglobínu alebo paraproteínu pred liečbou. V monoterapii (375 mg/m^2 i.v. 1x za týždenne počas 4 týždňov) dosahuje 30 – 60% liečebných odpovedí, ktoré sa prejavujú zvyčajne za 3 mesiace po jeho podaní. Zvýšenie dávky rituximabu (aplikácia v 1.-4. a 12.-16. týždni) predlžuje trvanie remisie. Kombinácia rituximabu s chemoterapiou (R-COP, R-CHOP) zvyšuje počet odpovedí na liečbu aj jej toxicitu. Potenciálne efektívny môže byť alemtuzumab (anti-CD52 Ab). Antigén CD52 exprimujú všetky bunky LPL s výnimkou plazmocytov nádorového klonu. Rádioimunoterapia sa môže zvážiť u chorých s menšou infiltráciou kostnej drene (< 25%). Je efektívnejšia, ale myelosupresívna.

Interferón alfa
Je účinný v indukčnej aj udržovacej liečbe LPL, môže byť kombinovaný s chemoterapiou.

Vysokodávkovaná chemoterapia s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek
Môže byť metódou voľby u mladších pacientov. Liečba dosahuje vyšší počet kompletných remisií **(cca 20%)** a pravdepodobne aj dlhšie prežitie.

Rádioterapia
Má kuratívny potenciál u časti pacientov s lokalizovanými štádiami LPL. Je symptomatickou liečbou objemných lymfomových más a splenomegálie.

Splenektómia
Prichádza do úvahy pri excesívnej symptomatickej splenomegálii a hypersplenizme.

Plazmaferéza
Je indikovaná pri hyperviskóznom syndróme (80% IgM je lokalizovaných intravaskulárne). Akútny hyperviskózny 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%). **Efekt plazmaferézy nastupuje rýchlo a trvá 4 – 6 týždňov.**

Thalidomid, bortezomib
Potenciálne efektívne lieky v monoterapii aj kombináciách (napr. s dexametazónom) u chorých s LPL refraktérnym na purínové analógy a rituximab.

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

EXTRANODÁLNY LYMFÓM MARGINÁLNEJ ZÓNY MALT-TYPU

DEFINÍCIA

Extranodálny lymfóm marginálnej zóny MALT-typu (ďalej MALT lymfóm, alebo maltóm) je nádor, ktorý vzniká primárne extranodálne, a to v obyčajne sekundárne (v dôsledku zápalu alebo autoimúnneho ochorenia) vzniknutom lymfatickom tkanive v blízkosti sliznice, alebo iných epitelových štruktúr. Vzniká teda v tkanivách, v ktorých sa fyziologicky lymfatické tkanivo nenachádza. Nádorové bunky majú pôvod v marginálnej zóne lymfatického folikulu, majú obyčajne tzv. centrocytoidný alebo monocytoidný vzhľad, vykazujú črty plazmocytoidnej a plazmocytovej diferenciácie, rozrušujú epitelové štruktúry (tzv. lymfoepitelové lézie), obsahujú malú prímes disperzných blastov a majú sprvu len lokálne obmedzenú schopnosť cirkulácie (tzv. homing efekt). Preto nádorové ochorenie býva, prinajmenej v počiatočných fázach, obmedzené na miesto vzniku, prípadne aj s postihom regionálnych LU.

KÓD ICD-O: M9699/36

Incidencia	7-8% všetkých B-NHL, asi 50% z nich sú MALT lymfómy žalúdka
Medián veku v čase dg	61 r.
Pomer muži/ženy	1:1,2
Fenotyp	CD20+, PAX5+, CD79a+, povrchový sIgM+, menej často IgA alebo IgG, monotypická c-Ig reštrinkcia ľahkých reťazcov, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+/-, cyklín D1-
Genetika:	
- gény IgR	rearanžovanie génov pre ťažký aj ľahký reťazec, somatické hypermutácie rôznych regiónov,
- cytogenetika	závisí často od lokalizácie MALT-lymfómu: t(11;18)(q21;q21) - najmä MALT lymfóm žalúdka a pľúc t(14;18) (q32;q21) - najmä lymfómy očnej oblasti a slinných žliaž t(3;14)(p14.1;q32) - lymfómy štítnej žľazy, očnej oblasti a kože, časté sú trizómia 3a 8.
Patogenéza	a) chronická antigénna stimulácia pri chronickej infekcii, napr.: - v žalúdku HP, v tenkom čreve Campylobacter jejuni, v koži Borrelia burgdorferi, v okulárnej lokalizácii Clamydia psittaci a i., b) alebo pri autoimúnne podmienenom zápalovom procese, napr.: - Hashimotova tyreoiditída, Sjögrenov syndróm, folikulová bronchitída a i.
Bunkový pôvod	Postgerminálne B-bunky, bunky marginálnej zóny lymfatickej uzliny a sleziny.

PREJAVY A PRIEBEH OCHORENIA

Ide o špecifickú skupinu primárnych extranodálnych lymfómov, ktoré sa vyskytujú v rôznych extranodálnych lokalitách, predovšetkým v tkanivách, v ktorých sa fyziologicky lymfatické tkanivo nenachádza. Biologicky, klinicky aj terapeuticky samostatnú podjednotku v rámci MALT lymfómov predstavuje MALT lymfóm žalúdka, ktorý je preto uvádzaný samostatne. Príznaky pri MALT lymfóme nie sú lymfómovo-špecifické, lebo závisia predovšetkým od postihnutej lokality/tkaniva.

Lokalizácia	Príznaky
Žalúdok	Nešpecifické dyspeptické ťažkosti pobolievanie v epigastriu, pocit plnosti, pyróza, nauzea
Priedušky (BALT-lymfóm)	Kašeľ, niekedy ide o náhodný nález pri RTG vyšetrení pľúc
Črevo	Pasážové ťažkosti pri obštrukcii, bolesti brucha, krvácanie do GIT-u, zriedkavo perforácia, chronické hnačky
Extradurálna lokalizácia	Miešna kompresia, poruchy citlivosti a hybnosti DK
Koža	Kožné lézie
Konjuktíva, slzná žľaza, retrobulbárny priestor	Tumor orbity
Slinná zľaza 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 KD
- >10% veľkých buniek

LIEČBA

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 (napr. RT na oblasť slinných žliaz, mastektómia pri postihnutí prsníka).

Liečebné modality:
- chirurgický výkon (exstirpácia, resekcia)
- rádioterapia
- chemoterapia
- imunoterapia

Tieto liečebné modality možno použiť sólo alebo vzájomne kombinovať. Veľmi dobré výsledky má použitie RT sólo na postihnutú oblasť, prípadne kombinácia chirurgického zákroku a lokálnej RT u pacientov s lokalizovaným ochorením. V prípade, že chirurgický výkon alebo

lokálna RT by viedli k významnému funkčnému, prípadne kozmetickému poškodeniu u pacienta, ale tiež pri generalizovanej forme ochorenia, prichádza do úvahy CHT alebo imunoterapia.

CHEMOTERAPIA

- Chlorambucil
- Fludarabín
- Rituximab
- bendamustín
- CVP, R-CVP
- CHOP, R-CHOP pri vyššom zastúpení veľkých buniek, pri transformácii

MALT LYMFÓM ŽALÚDKA

PREJAVY A PRIEBEH OCHORENIA

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, zvracanie, úbytok hmotnosti, zriedkavo sa ochorenie prejaví krvácaním z horného GIT-u. Celkové príznaky ako potenie, subfebrility 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 LU. Pre MALT lymfóm žalúdka je typické multifokálne postihnutie žalúdka. Pri GFS vyšetrení nachádzame zvyčajne obraz nešpecifickej gastritídy, ulcerácií, zriedkavo je prítomná tumorózna masa. Nezriedka je potrebná opakovaná bioptizácia cestou GFS 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 OCHORENIA

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

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

Ostatné vyšetrenia - ako je uvedené vo všeobecnej časti
- Pri lymfómoch gastrointestinálneho traktu sa používa Ann Arbor alebo tzv. Lugano štádiovací systém. Lugano systém lepšie zohľadňuje špecifickú lokalizáciu a spôsob šírenia lymfómov GIT-u

Lugano štádiovací 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 LU - II1: lokálne LU- perigastrické LU - II2: vzdialené LI- paraaortálne, parakaválne LU
IIE	Prerastanie tumoru cez serózu, infiltrácia okolitých orgánov, tkanív (IIE, II1E, II2E) Perforácia, peritonitída pri perforácii
IV	Diseminované extranodálne/nodálne postihnutie Postihnutie žalúdka a súčasne postihnutie nadbráničných LU
A	Bez príznakov
B	Výrazné nočné potenie Teploty > 38°C Úbytok > 10% telesnej hmotnosti za posledných 6 mesiacov

LIEČBA

Eradikačná terapia (ET)	• Liečba voľby u HP+ pacientov (histologicky, kultivačne) • Kontrolné GFS + biopsia + odber na HP 3 mesiace po ET • Eradikácia HP u 85-90% pacientov • Regresia lymfómových infiltrátov u 75-80% pacientov, môže trvať aj 1rok • 25% pacientov je primárne refraktérnych na ET
Rádioterapia (RT)	Indikovaná je ak perzistuje lymfómová infiltrácia po ET a ak: • zaznamenáme makroskopickú progresiu • má pacient subjektívne ťažkosti i po ET • je prítomná hlboká infiltrácia, prerastanie cez mukózu • prítomnosť t(11;18)
Chirurgický výkon (Resekcia)	V prípade indikácie chir. výkonu odporúča sa totálna gastrektómia • perforácia, krvácanie zo žalúdka pri hlbokej infiltrácii • refraktérne ochorenie na ET, RT, CHT
Chemoterapia	Indikovaná je u pacientov s generalizovaným ochorením • R-Chlorambucil/ Cyklofosfamid + ET • R-CVP • R-CHOP- ak je histologicky prítomný aj DLBCL

Terapeutické skupiny

HP+ MALT lymfóm I.št.	**ET, kontrolná GFS po 3 mesiacoch,** ďalší postup podľa nálezu: → ak HP-, negat. makro + mikro nález – observácia, GFS za 3-6 mesiacov → ak HP+, negat. makro + mikro nález – 2. línia ET → ak HP-, perzistencia lymfómovej infiltrácie mikroskopicky – observácia alebo lokálna RT, ak je potrebné (indikácie na RT) → ak HP+, perzistencia lymfómovej infiltrácie mikroskopicky – 2. línia ET a observácia alebo lokálna RT, ak je potrebné
HP+ MALT lymfóm II.št.	**ET, kontrolná GFS po 3 mesiacoch-** podľa nálezu ako pri I.št. **kontrolná EUS alebo CT** –stav perigastrických LU → ak perzistencia perigastrických LAP – lok. RT na žalúdok + LU TD 30Gy → ak regresia perigastric. LAP/vymiznutie- zvážiť len observáciu
HP-nezávislý MALT lymfóm	**Lokálna RT na žalúdok + perigastrické LU, TD 30 Gy** → HP negatívny MALT lymfóm →pacienti refraktérni na ET (perzistencia/progresia makroskopickej lymfómovej inifltrácie po iniciálnej ET, ak nereagujú na ďalšiu líniu ET)
Generalizovaný MALT lymfóm žalúdka	**Chemoterapia ± RT (na žalúdok, na oblasť bulky masy)** – podľa odpovede na CHT R sólo R-Cyklofosfamid, Chlorambucil + ET R-CVP R-CHOP

Nepriaznivé prognostické faktory z hľadiska odpovede na ET:

- neprítomnosť HP infekcie
- hlboká infiltrácia žalúdočnej steny, prerastanie cez mukózu a nodálne postihnutie
- postih proximálnej časti žalúdka
- nepoznaná prítomnosť agresívnej komponenty (DLBCL) v hlbších vrstvách
- prítomnosť t(11;18) – asi 21-60% pacientov

Približne 25 % pacientov je už iniciálne refraktérnych na ET, prípadne odpovedá len čiastočne a následne progreduje.

Kontrolné GFS vyšetrenie:

- asi 3 mesiace po ukončení ET (biopsia + odber na HP)
- následne, u observovaných pacientov, GFS vyšetrenie á 3-6 mesiacov podľa nálezu a klinického stavu.
- pri každom vyšetrení odber viacerých vzoriek z rôznych miest žalúdočnej sliznice (riziko reinfekcie HP, progresie lymfómovej infiltrácie, transformácie do DLBCL)

NODÁLNY LYMFÓM MARGINÁLNEJ ZÓNY

DEFINÍCIA

Nodálny lymfóm marginálnej zóny (ďalej NLMZ) je primárne nodálny (v LU vznikajúci) ML, ktorého bunky histogeneticky patria do skupiny B-buniek marginálnej zóny. Jeho morfologický 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.
Samostatným podtypom je NZML detí, ktorý histologicky a fenotypove je podobný lymfómu dospelých s tým, že v jeho obraze je často prítomná progresívna transformácia zárodočných centier s infiltráciou týchto centier (s infiltráciou centier – tzv. kolonizácia).

KÓD ICD-O: M9699/36

Incidencia		1,5-1,8% všetkých B NHL
Medián veku v čase dg		60 rokov (s výnimkou podtypu u detských pacientov – viď ďalej)
Pomer muži/ženy		1:1
Klinický podtyp:		NZML pacientov detského veku, je častejší u chlapcov (20:1), prežívanie u pacientov detského veku je zásadne lepšie, pričom ochorenie býva typicky lokalizované bez disseminácie.
Fenotyp		- pozitivita B-znakov (CD19+,CD20+,CD22+,CD79a+, PAX5+) a povrchový Ig+ (zriedkavo IgD+), bcl2+, - koexpresia CD43+ v cca 50% prípadov, - CD5-, CD10-, CD23-, cyklín D1-.
Genetika	- gény IgR:	klonálne rearanžované, prevaha mutácií *VH3* a *VH4* oblasti
	- cytogenetika:	časté trizómie chromozómov 3, 18 a 7
Patogenéza		neznáma, niektoré údaje dokazujú súvis s infekciou HCV
Bunkový pôvod		postgerminálne B2 bunky (marginálnej zóny lymfatického tkaniva)

PREJAVY A PRIEBEH OCHORENIA

Nodálna forma lymfómu z buniek marginálnej zóny je pomerne zriedkavá. Prejavom ochorenia je periférna LAP, najčastejšie v krčnej oblasti, v oblasti slinných žliaz, prípadne nachádzame generalizovanú LAP. Asi 55% pacientov má v čase diagnózy prítomnú infiltráciu kostnej drene, leukemizácia ochorenia je však veľmi zriedkavá. Ochorenie sa vyskytuje u starších pacientov, typicky >60 rokov. Asi u 30% pacientov je prítomná aj monoklonová 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 výkonnostný stav, extranodálne postihnutie, zvýšené hodnoty LDH, prítomnosť bulky masy). U časti pacientov nastáva transformácia v čase progresie/relapsu ochorenia.

STAGING OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

TERAPIA

• RT IF 30-36 Gy pri lokalizovanom ochorení
• chlorambucil, cyklofosfamid
• rituximab
• R-CVP
• R-CHOP – pacienti s väčším podielom veľkým buniek, pri transformácii do DLBCL

PROGNÓZA

Približne 60-80% pacientov prežíva 5 rokov. Odpoveď na liečbu a prognóza ochorenia pri transformácii do DLBCL je zlá.

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 metastazovaniu a infiltrácii kostnej drene, menej časté sú primárne extranodálne varianty. Podľa podielu jednotlivých bunkových populácií sa rozlišuje nízkomalígna varianta (FL G1 a G2) a vysokomalígny variant (FL G3 – kritériá viď nižšie). Vysokomalígny variant FL G3 sa delí na

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

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

Rozlišujú sa *3 klinické varianty FL*: FL detského veku, primárny FL čreva (tenkého) a iné extranodálne FL. Samostatne sa oddeľuje tzv. *primárny kožný lymfóm folikulového centra*.

Prelymfomatózne (prekancerózne) lézie:

a) u niektorých jedincov boli incidentálne diagnostikované v PK cirkulujúce klonálne B-bunky s t(14;18), bez klinickej symptomatológie NHL,

b) bola identifikovaná lézia typu tzv. intrafolikulovej neoplázie, seu „FL in situ". Časť pacientov je bez klinických prejavov, tieto prípady môžu predstavovať tkanivový substrát protiklad lézie uvedenej v a) v zmysle včasného postihu LU s potenciálom rozvoja FL. U časti pacientov je intrafolikulová neoplázia diagnostikovaná simultánne alebo pred bioptickou diagnózou FL (kolonizácia folikulov nádorovými bunkami v ešte nepostihnutej LU ?).

KÓDY ICD-O: M 9695/36 pre G1, M9691/36 pre G2 a M9698/36 pre G3a aj G3b.
KÓD ICD-O M9597/36 je provizionálny kód pre kožný lymfóm folikulového centra.

Incidencia	3-4/100 000 obyvateľov, tvorí cca 20-30% všetkých NHL
Medián veku v čase dg	59 r.
Pomer muži/ženy	1:1,7
Fenotyp	- pozitivita sIg+ (IgM +/- IgD, IgG alebo zriedkavo IgA), - pozitivita B-bunkových antigénov (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+), - bcl 2+ (pozitivita sa líši v závislosti od gradingu FL, klesá so stúpajúcim gradom), bcl6+,CD10+ (časť G3b Fl môže byť CD10-), CD5-, CD43-, - vo folikuloch je sieť CD21+/CD23+ FDCs, - proliferačný Ki-67 index závisí od stupňa amlignity, v časti G1 FL je zvýšený (negatívny prognostický znak ?).
Genetika	IgR: rearanžovanie génov ťažkých a ľahkých reťazcov Cytogenetické abnormality a onkogény:

	% (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
	* horšia prognóza	
	Abnormality onkogénov	
	1. *BCL2* rearanžment	80
	2. *BCL6* rearanžment	15
	3. *BCL6* 5´mutácie	40
PATOGENÉZA	Najčastejším a najcharakteristickejším nálezom (prítomným v 70-95 % prípadov) je t(14;18)(q32;q21), ktorá je spojená s rearanžovaním *BCL2* génu a s následnou zvýšenou expresiou bcl2 onkoproteínu, ktorý je mohutným inhibítorom apoptózy.	
KLINICKÉ PODTYPY	**Pediatrický FL:** obyčajne nízke štádium choroby, ale G3, postih LU aj extranodálnych lokalizácií, obyčajne dôkaz bcl2 proteínu aj t(14;18) je negatívny. **Primárny FL (tenkého čreva):** najčastejšie v duodene, polypózne rastúci tumor, často incidentálne zachytený, typicky nízke štádium a výborná prognóza. **Iné extranodálne FL:** morfológia a fenotyp ako nodálne formy, obyčajne lokalizované extranodálne ochorenie, bez tendencie k systémovým relapsom, testikulárne formy u detí aj dospelých. **Primárny kožný lymfóm folikulového centra:** iná morfológia a spôsob rastu než v nodálnom FL, bez expresie bcl2 proteínu, v difúznej forme aj bez expresie CD10. Ochorenie má výbornú prognózu.	
MORFOLOGICKÉ VARIANTY	**Intrafolikulový lymfóm (FL in situ):** obraz ako pri reaktívnej folikulovej hypeprlázii, ale v časti folikulov (resp. ich zárodočných centier) je klonálna bcl2+ populácia. **FL s difúznym rastom – viď nižšie.**	

Pozn.: FL je jeden z mála NHL, v ktorom patológ musí stanoviť stupeň malignity (vo forme histologického gradingu) a súčasne sa vyjadriť k spôsobu rastu:
Grading FL určuje zastúpenie centroblastov – t. j. počet centroblastov na 1 definované „priemerné" zorné pole (celkove sa určuje v minimálne 10 definovaných zorných poliach):
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 FL G3)
3b ..... len centroblasty (primárny FL G3)

Pri určovaní biologicky a terapeuticky relevantného **stupňa malignity** sa používa dvojstupňový systém: nízkomalígny (histopatologicky G1+G2) versus vysokomalígny (G3).
Spôsob rastu - folikulový rastový vzor versus 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
U grade FL G3 difúzne arey reprezentujú difúzny veľkobunkový lymfóm a majú byť vyjadrené v percentuálnom podieli zastúpenia.

Najnovšie sa diskutuje **o ďalších faktoroch bioptickej analýzy, ktoré by mohli mať prognostický význam,** sú to najmä proliferačná aktivita nádoru (Ki-67 index) a imunitná odpoveď hostiteľa na nádorovú proliferáciu v tkanive nádoru (T-lymfocytová versus monocytová).

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Klinický obraz FL je skutočne variabilný. Ide o ochorenie, ktoré postihuje lymfatické uzliny, ale generalizuje (prítomná lymfadenopatia, zriedkavejšie organomegália, predovšetkým splenomegália a veľmi často aj infiltrácia KD). FL prebieha dlhú dobu bezpríznakovo, spontánne remisie sú opisované, ale veľmi zriedkavo.
U približne 75 % pacientov sa ochorenie diagnostikuje až v pokročilom štádiu. FL môže transformovať do agresívnejších foriem NHL, najčastejšie do DLBCL.

STAGING OCHORENIA + DIAGNOSTIKA

Pozri všeobecnú časť.

PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Stanovenie pravdepodobnej prognózy konkrétneho pacienta je z mnohých hľadísk veľmi dôležité. Stratifikuje chorých podľa prítomnosti rizikových faktorov, čo je nevyhnutné okrem iného pre voľbu správnej liečebnej stratégie.
Všetky modifikované prognostické indexy vychádzali z pôvodného medzinárodného prognostického indexu IPI (International prognostic index), talianska skupina (Federico et al., 2000.) stratifikovala chorých s FL podľa tzv. ILI prognostického indexu (Intergruppo Italiano Linfomi). V roku 2002 bol zavedený francúzskymi autormi (Solal-Celigny et al., 2002) nový prognostický skórovací systém - FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index), ktorý je uvedený vo všeobecnej časti. FLIPI sa stal najpoužívanejším prognostickým indexom, pomocou ktorého rozdeľujeme pacientov s FL do 3 skupín.

Rizikové faktory pre lokalizované štádiá I, II – prítomnosť jediného faktoru znamená vyššie riziko:
štádium I – veľkosť Tu > ako 2,5 cm
štádium II – veľkosť Tu > ako 2,5 cm, postihnutie dvoch nesusediacich lokalizácií

LIEČBA

Zahájiť liečbu pacienta s FL nie je nevyhnutné u každého pacienta okamžite po stanovení diagnózy. S ohľadom na fakt, že ide vo väčšine prípadov o nevyliečiteľné ochorenie, bezpríznakoví pacienti môžu byť len sledovaní („watch and wait"stratégia). Na stanovenie začatia liečby nám slúžia tzv. GELF kritériá. V prípade prítomnosti aspoň jedného z kritérií je indikované zahájenie terapie.

GELF kritériá:
- nodálna elebo 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 (ascites, fluidothorax), postihnutie orbity alebo epidurálneho priestoru
- cytopénie (leukocyty < 1 x 10^9/l alebo trombocyty < 100 x 10^9/l)
- leukémia (> 5 x 10^9/l lymfómových buniek)

V prípade podozrenia na recidívu je dôležité vylúčiť transformáciu FL do agresívneho lymfómu. Optimálnou metódou na vylúčenie progresie je biopsia vhodne zvolenej LU. Pre transformáciu môžu svedčiť aj vysoké hodnoty SUV pri PET/CT vyšetrení.
Aj napriek tomu, že liečba folikulového lymfómu je už desaťročia predmetom štúdia veľkého množstva prác rôznych autorov, dodnes neexistuje u pacientov s týmto ochorením kuratívna liečebná stratégia.
Liečba pacientov s lokalizovaným ochorením (štádium I, II) je založená na rádioterapii event. na kombinácii s krátkou chemoterapiou. Touto liečbou dosiahneme v 50 % desaťročné bezpríznakové obdobie, u zostávajúcej polovice ochorenie relabuje.
Ochorenie je často diagnostikované až v pokročilom štádiu III-IV (až 75 % pacientov), s postihnutím kostnej drene u polovice prípadov. Výsledky liečby týchto chorých sú, napriek predĺženiu prežívania, dosiaľ neuspokojivé s vysokou pravdepodobnosťou relapsu. S počtom relapsov klesá počet liečebných odpovedí a skracuje sa dĺžka remisií a zvyšuje sa riziko transformácie.
Napriek týmto konštatovaniam existujú v súčasnej dobe liečebné prístupy predlžujúce celkové prežívanie pacientov s folikulovým lymfómom:
- kombinácie rituximabu s chemoterapiou (R-CVP, R-CHOP, bendamustín + rituximab)
- udržiavacia liečba rituximabom
- kombinácia vysokodávkovanej liečby s rituximabom s následnou autológnou transplantáciou krvotvorných buniek (R-HD CHT, ASCT)

„Watch and wait" stratégia
Pacienti aj v pokročilom štádiu ochorenia v čase stanovenia diagózy často nemajú relatívne dlho žiadne problémy vyplývajúce z ich choroby, t.j. sú asymptomatickí. Keďže nemáme k dispozícii kuratívnu metódu terapie, je oprávnené nezahájiť liečbu.
Do spektra liečebných prístupov teda patrí aj tzv. „watch and wait" stratégia u chorých, ktorí sú inak asymptomatickí. Nevyhnutná je však prísna observácia a v prípade progredujúceho ochorenia – viď vyššie GELF kritériá - začatie terapie.

Rádioterapia (RT)
V prípade zriedkavého zachytenia pacienta vo včasnom štádiu I, II s nízkym rizikom je možnosť ochorenie veľmi dobre ovplyvniť a približne v polovici prípadov aj vyliečiť rádioterapiou (RT).
Avšak napriek tomu v terapeutickom prístupe ku tejto skupine pacientov stále pretrvávajú určité nejasnosti. Podľa výsledkov niektorých štúdií u polovice pacientov liečených RT (technikou „involved field") došlo k relapsu v mieste pôvodného postihnutia, event. došlo ku generalizácii ochorenia v čase relapsu. Napriek tomu zostáva RT liečbou voľby pacientov s potvrdeným štádiom I a II (bez prítomnosti bulky masy).
RT má svoje miesto u FL aj ako doplnková liečebná metóda v konsolidačnej liečbe a ako paliatívna liečebná metóda pri výrazných klinických ťažkostiach.

Chemoimunoterapia, imunoterapia, rádioimunoterapia
Aj v súčasnosti sú základom liečby folikulového lymfómu monoklonová protilátka rituximab, alkylačné látky sólo alebo v kombinácii s kortikosteroidmi, vinka alkaloidmi a antracyklínmi. Vyššie percento liečebných odpovedí, avšak bez zlepšenia celkového prežívania dosahujú cytostatiká zo skupiny purínových analógov, napr. fludarabín. Chemoterapeutické režimy, v ktorých sú zastúpené, sa v súčasnosti uplatňujú predovšetkým v liečbe relapsu.
Monoklonová protilátka rituximab proti CD20 antigénu sa stala súčasťou štandardnej liečby

folikulového lymfómu. Jej pridanie ku konvenčnej chemoterapii, predovšetkým režimu CHOP (cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizon), ako aj CHOP-podobným režimom, či CVP režimu (cyklofosfamid, vinkristín, prednizon) znamená štatisticky významné zlepšenie výsledkov liečby u pacientov s pokročilým folikulovým lymfómom. **Režim s antracyklínom sa jednoznačne odporúča aplikovať u pacientov s G3b FL, pacientov s týmto typom FL je potrebné liečiť ako DLBCL.**
Režimy R-CHOP a R-CVP sú v súčasnosti najpoužívanejšími kombináciami v prvolíniovej liečbe FL, podľa preliminárnych výsledkov tiež kombinácia bendamustín + rituximab (B-R) je rovnako efektívna ako R-CHOP, ale s nižším výskytom nežiadúcich účinkov.
Monoterapia rituximabom má v súčasnosti svoje miesto predovšetkým u tzv. non-fit starších pacientov, či už v prvej línii, alebo pri relapse ochorenia, ďalej v prvolíniovej liečbe pacientov s nízkym FLIPI, ktorí si želajú sa vyhnúť toxickým prejavom CHT.
Režimy založené na fludarabíne, ktoré sa pre vyššie uvedený synergizmus kombinujú s rituximabom, sa v súčasnosti uplatňujú predovšetkým v liečbe relapsu folikulového lymfómu. V praxi sa využívajú kombinované režimy napr. FCR – fludarabín, cyklofosfamid, rituximab, R-FND – rituximab, fludarabín, mitoxantron, dexametazon, R-FCM – rituximab, fludarabín, cyklofosfamid, mitoxantron. Liečba purínovými analógmi vyžaduje opatrnosť z hľadiska rizika oportúnnych infekcií ako následku dysfunkcie T-lymfocytov, potenciálnej možnosti vzniku hemolytickej anémie alebo sťaženého zberu krvotvorných buniek na autológnu transplantáciu.
Monoklonové protilátky sa používajú aj v tzv. rádioimunoterapii. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) je myšia monoklonová antiCD20 protilátka konjugovaná s izotopom Yttria (^{90}Y), indikovaná na konsolidáciu prvolíniovej liečby, ako aj terapie relapsu folikulového lymfómu.

Vysokodávkovaná chemoterapia s transplantáciou krvotvorných buniek
U vybranej skupiny pacientov sú možnosťou voľby aj intenzívnejšie liečebné postupy, ako napríklad intenzívna záchranná chemoterapia (2-3 cykly), nasledovaná vysokodávkovanou chemoterapiou (HD-CHT) s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek (ASCT).
Vysokodávkovaná chemoterapia s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek nie je považovaná za kurabilnú metódu, dlhodobé remisie (viac ako 10 rokov) sú však možné. Peritransplantačná mortalita je nízka a pomerne dobre zvládnuteľná je aj peritransplantačná morbidita.
HD-CHT s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek v liečbe relapsu je vhodná u pacientov mladších ako 65 rokov s chemosenzitívnym relabujúcim FL, predovšetkým u tých chorých, ktorí majú v čase relapsu nepriaznivé prognostické znaky, medzi ktoré patrí aj histologická transformácia FL do agresívneho lymfómu.
Ako bolo uvedené, pacienti podstupujúci intenzívnu záchrannú chemoterapiu a vysokodávkovanú liečbu s následnou ASCT profitujú z pridania rituximabu ku záchranným režimom (napr. R-ESHAP, R-DHAP) a HD-CHT režimom.
Alogénna transplantácia krvotvorných buniek je kurabilnou metódou a možno ju zvážiť pre časť pacientov s recidívou folikulového lymfómu, ale pre vysokú peritransplantačnú mortalitu a riziká (infekcie, GVHD) je limitovaná len na úzku skupinu mladších vysokorizikových pacientov. Nemyeloablatívna alogénna transplantácia predstavuje možnosť terapie aj pre starších pacientov s dobrým výkonnostným stavom a folikulovým lymfómom s vysokým rizikom recidívy.

Udržiavacia liečba

V súčasnosti je podávanie rituximabu štandardom udržiavacej terapie po prvolíniovej liečbe, ako aj v terapii relabujúceho folikulového lymfómu. Podľa výsledkov prospektívnych randomizovaných klinických štúdií rituximab nielen predlžuje čas do progresie ochorenia (TTP), ale dokáže aj konvertovať liečebnú odpoveď (PR na KR), zvyšuje počet molekulových KR, ktoré sú asociované s predĺžením celkového prežívania. Udržiavacia dávka rituximabu po prvej línii terapie sa podáva každé 2 mesiace, v prípade udržiavacej liečby po liečbe relapsu je dávkovací interval 3 mesiace. V oboch prípadoch je podmienkou zahájenia udržiavacej liečby dosiahnutie remisie. **Celková dĺžka udržiavacej liečby je 24 mesiacov.**

Použitie interferónu alfa (IFN-α) v udržiavacej liečbe folikulového lymfómu limituje jeho toxicita.V súčasnej dobre, keď sa v udržiavacej liečbe používa rituximab, je indikovanie IFN-α veľmi zriedkavé.

<u>I. línia liečby u pacientov s FL</u>

Vek	Klinické štádium I a II s nízkym rizikom	Klinické štádium II s vyšším rizikom	Klinické štádiá III a IV
≤ 65 rokov*	**IF-RT (30-40 Gy)**	**8 x R +** **6-8 x CHOP** alebo **6-8 x CVP** alebo **6 x bendamustín** alebo **6 x FND**	**8 x R +** **6-8 x CHOP** alebo **6-8 x CVP** alebo **6 x bendamustín** alebo **6 x FND**
> 65 rokov*	**IF-RT (30-40 Gy)**	**8 x R sólo** alebo v kombinácii s: **6-8 x CHOP** alebo **6-8 x CVP** alebo **6 x bendamustín**	**8 x R sólo** alebo v kombinácii s: **6-8 x CHOP** alebo **6-8 x CVP** alebo **6 x bendamustín**

Vysvetlivky: RT- rádioterapia; IF- involved field; R- rituximab; CHOP-cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristín, prednizon; CVP- cyklofosfamid, vinkristín, prednizon; FND-fludarabín, mitoxantron, dexametazon

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

LYMFÓM PLÁŠŤOVÝCH BUNIEK

DEFINÍCIA

Lymfóm plášťových buniek (MCL) je B-bunkový lymfóm, ktorý definujú jeho morfologické, biologické a genetické charakteristiky.

Morfologicky sa rozlišujú nasledovné typy MCL:

a) tzv. **klasický MCL** – tzv. *malobunkový MCL*, ktorý sa skladá výlučne z malých až stredne veľkých buniek podobných centrocytom, bez prímesi iných bunkových typov nádorových buniek, alebo tzv. *MCL z buniek podobných marginálnej zóne*, ktorý sa skladá z malých lymfoidných buniek, ktoré pripomínajú monocytoidné bunky MZL, resp. bunky lymfómu MALT-typu,

b) **„agresívne varianty" MCL** a to **blastoidný MCL** (jeho bunky pripomínajú lymfoblasty) a **pleomorfný MCL** (väčšia pleomorfia buniek).

Biologicky sa rozlišujú nasledovné typy MCL:

a) **klasický MCL** (nazývaný biologicky aj **konvenčný MCL**) sa všeobecne považuje za odlišný od iných malobunkových NHL B-pôvodu pre agresivitu ochorenia. Aj preto je terminologické označenie skupiny tzv. agresívnych variantov MCL do istej miery konfúzne, biologicky tieto varianty charakterizuje ešte vyššia agresivita ochorenia než v prípade klasického typu,

b) od klasického (konvenčného) MCL (cMCL) sa dnes oddeľujú prípady tzv. **indolentného MCL** (iMCL) ako menej agresívneho variantu MCL, ktorého biológia pripomína indolentný priebeh iných malobunkových B-NHL.

Základnou genetickou charakteristikou všetkých foriem MCL by mala byť translokácia t(11;14)(q13;q32), ktorá postihuje gén *CCND1* a ktorá spôsobuje nadprodukciu cyklínu D1. Dnes je však známa existencia cyklín D1 negatívnych MCL bez translokácie *CCND1*, v patogenéze ktorých sa zrejme uplatňujú gény *CCND2* a *3* (a im zodpovedajúce cyklíny D2 a 3).

KÓD ICD-O M 9673/36

MCL	
Incidencia:	1-3/100 000
Medián veku v čase dg:	65-70 r., existujú však aj prípady detského veku a mladých dospelých
Pomer muži/ženy:	4:1
Fenotyp:	- sIgM/IgD+, CD45+ a pozitivita B-znakov (CD19+, CD20+,CD79a+), - CD5+, CD43+, cyklín D1+, SOX11+ (pozitivita aj v cyklín D1-MCL, potenciálny marker iMCL ?) - TdT-, bcl6-, CD10-, CD23- - proliferačný Ki67 index má výpovednú prognostickú hodnotu.
Genetika: - gén IgR	- rearanžovaný, nemutované V regióny v cca 15-40%
- cytogenetika	- vo väčšine prípadov t(11;14)(q13;q32), postihuje gén *CCND1,* - v časti prípadov translokácie *CCND2* génu a lokusu buď *IgK* typu t(2;12)(p12;p13), alebo lokusu *IgH* typu t(12;14)(p13;q32) - sekundárne aberácie v.s. zodpovedné za agresivitu ochorenia (mutácie *TP53*, translokácie *BCL6*, *MYC* a pod.)
Pôvod nádoru	naivná B1 (pregerminálna) B-bunka vnútornej vrstvy plášťovej zóny
Prelymfomatózna lézia:	„MCL in situ"
Morfologické varianty:	
- cytologické	klasický MCL malobunkový a podobný marginálnej zóne, versus agresívny MCL, a to blastoidný alebo pleomorfný,

- podľa spôsobu rastu	plášťový (na spôsob plášťovej zóny), nodulárny a difúzny, je pravdepodobné, že tieto rastové vzory súvisia s fázou ochorenia.

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Pomerne zriedkavý typ malígneho lymfómu, medián veku viac ako 60 rokov, častejšie postihuje mužov. Vo väčšine prípadov klinické štádium III alebo IV, s častou extranodálnou propagáciou (najmä kostná dreň, GIT). Hoci je nezriedka morfologicky ťažko odlíšiteľný od chronickej lymfocytovej leukémie, ide o malígny lymfóm s veľmi nepriaznivou prognózou, 5 rokov prežíva menej ako 30% pacientov. Obzvlášť nepriaznivý priebeh má blastoidný variant. Na druhej strane, existujú aj prípady s indolentným priebehom podobným ako pri CLL. Pri použití konvenčnej liečby je MCL inkurabilné ochorenie.

DIAGNOSTICKÉ A STAGINGOVÉ VYŠETRENIA

Pozri všeobecnú časť. S ohľadom na vysokú frekvenciu postihnutia tráviaceho traktu je vhodné, v rámci stagingu, vyšetriť hrubé črevo kolonoskopiou.

LIEČBA

V roku 2008 bol publikovaný nový prognostický index pre MCL, tzv. MIPI, ktorý však, okrem klinických štúdií, zatiaľ nenašiel jednoznačné uplatnenie v manažmente pacientov s MCL, preto ho v tejto publikácii neuvádzame. Väčšina pracovísk používa v indukčnej liečbe kombináciu rituximabu s niektorým z antracyklínových režimov (CHOP, HyperCVAD, EPOCH). V rámci konsolidácie sa podávajú režimy obsahujúce stredné alebo vyššie dávky ARA-C a pacienti v remisii (chemosenzitívni) sú indikovaní na vysokodávkovanú chemoterapiu s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek. Veľmi sľubné výsledky boli dosiahnuté alternáciou R-CHOP a R-DHAP (R-CHOP v nepárnych a R-DHAP v párnych cykloch), ktoré boli nasledované vysokodávkovanou liečbou s autológnou transplantáciou.
V prípade relapsu neexistuje etablovaná záchranná liečba, všetky postupy majú paliatívny charakter. Najčastejšie sa používajú fludarabín alebo bendamustín obsahujúce režimy (FC, FMD, FCMR, BR), prípadne temsirolimus, bortezomib v monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom, lenalidomid. V prípade relapsu MCL nedosahuje priaznivé výsledky ani liečba obsahujúca autológnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (nízke percento remisií, krátky medián prežívania). Alogénna transplantácia predstavuje možnosť konsolidačnej liečby u vhodných pacientov.

INICIÁLNA LIEČBA:
- pacienti < 65 rokov: R-CHOP x 4-6 + R-DHAP x 2 + ASCT
- pacienti > 65 rokov: R-CHOP x 6-8
- pacienti s indolentne prebiehajúcim MCL alebo nevhodní na intenzívnu liečbu: chlorambucil + rituximab

LIEČBA PRIMÁRNEJ PROGRESIE / RELAPSU:
- fludarabín alebo bendamustín obsahujúci režim (FC, FC-R, FMD, FCMR, B-R)
- temsirolimus
- CVP, COPP
- bortezomib, lenalidomid, kladribín
- nemyeloablatívna alogénna transplantácia KD

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

DIFÚZNY VEĽKOBUNKOVÝ LYMFÓM B-PÔVODU

DEFINÍCIA

Kategória difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL) ako nádoru, ktorý je tvorený klonálnou proliferáciou stredne veľkých až veľkých blastických buniek B-pôvodu sa kvôli heterogenite morfologických, fenotypových, genotypových znakov a klinickej manifestácie v súčasnej klasifikácii „rozpadla" na heterogénnu skupinu nádorov s rôznym pomenovaním a rôznym kódovaním v rámci klasifikácie ICD-O.

SZO klasifikácia tieto nádory rozdeľuje na varianty, podskupiny a podtypy/jednotky nasledovne (kurzívou sú označené provizórne kategórie):

DLBCL, bližšie nešpecifikovaný (NOS)	**M9680/36**
Podtypy DLBCL	
B-bunkový lymfóm bohatý na T-bunky a histiocyty	**M 9688/36**
Primárny DLBCL CNS	**M 9680/36**
Primárny kožný DLBCL, „končatinový" typ	**M 9680/36**
EBV pozitívny DLBCL stareckého veku	***M 9680/36***
Iné lymfómy z veľkých buniek B-pôvodu	
DLBCL asociovaný s chronickým zápalom	**M 9680/36**
Lymfomatoidná granulomatóza (tu uvedená samostatne v II.)	**M 9766/16**
Primárny mediastinálny (týmusový) veľkobunkový B-lymfóm	**M 9679/36**
Intravaskulárny veľkobunkový B-lymfóm	**M 9712/36**
ALK pozitívny veľkobunkový B-lymfóm	**M 9737/36**
Plazmablastový lymfóm	**M 9735/36**
Veľkobunkový B-lymfóm vznikajúci v multicentrickej Castlemanovej chorobe asociovanej s infekciou HHV8	**M 9738/36**
Primárny lymfóm asociovaný s efúziou (seróznej blany)	**M 9678/36**
Hraničné prípady	
B-bunkový lymfóm, neklasifikovateľný, s intermediárnymi črtami medzi DLBCL a Burkitovým lymfómom	**M 9680/36**
B-bunkový lymfóm, neklasifikovateľný, s intermediárnymi črtami medzi DLBCL a klasickým Hodgkinovým lymfómom	**M 9596/36**

DLBCL, NOS

Incidencia:	4/100 000
Medián veku v čase dg:	64 r.
Pomer muži/ženy:	1:1
Morfologické varianty:	1) časté: - centroblastový, - imunoblastový, - anaplastický 2) zriedkavé (s myxoidnou strómou, s fibrilárnou matrix a pod.)
Molekulové podskupiny:	- DLBCL podobný B-bunkám zárodočného centra („GCB-like") - DLBCL nepodobný B-bunkám zárodočného centra
Fenotypové podskupiny:	- CD5 pozitívny DLBCl - DLBCL podobný B-bunkám zárodočného centra (GCB typ) - DLBCL podobný aktivovaným B-bunkám (ABC typ)

Spoločný fenotyp:	- PAX5+, CD19+, CD20+ (ojedinele CD20-), CD22+, CD79a+, s- a c Ig-/+, CD45+/-, CD3-, bcl2+/-
Patogenéza:	primárny (de novo) DLBCL alebo sekundárny DLBCL (výsledok blastickej transformácie primárneho malobunkového B-NHL)
Klinické podtypy:	nodálny, resp. extranodálny
Klinicko-morfologické: podtypy	viď vyššie

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Podľa výsledkov profilácie génovej expresie možno v zásade rozlišovať už uvedené „molekulové podskupiny" DLBCL. Pacienti, ktorí majú typ ABC, majú nepriaznivejšiu prognózu ako pacienti s GCB typom difúzneho veľkobunkového lymfómu, v súčasnosti sú však stále liečebné postupy pre oba typy rovnaké.

DLBCL sa môže klinicky prejaviť ako lokalizovaná masa (štádium I alebo IE) v približne 20% prípadov, diseminované ochorenie (štádium IV) sa vyskytuje v približne 40% prípadov. Systémové B príznaky sa iniciálne vyskytujú u približne 30% pacientov. Relatívne častý je výskyt extranodálneho postihnutia, v približne 40% prípadov. Kostná dreň býva iniciálne infiltrovaná asi v 10-20% prípadov, zväčša veľkými nádorovými bunkami, môže sa však vyskytnúť aj malobunkový infiltrát B-fenotypu. Ďalšími extralymfatickými orgánmi, ktoré môžu byť postihnuté, sú najčastejšie koža, zažívací trakt, pečeň, prínosové dutiny, semenníky, centrálny nervový systém, atď.

DLBCL vzniká buď de novo alebo transformáciou indolentných B-bunkových lymfoproliferácií, napr. B-CLL, folikulového lymfómu, lymfoplazmocytového lymfómu, MALT lymfómu, atď.

Liečba sa u väčšiny pacientov podáva s kuratívnou intenciou, šancu na vyliečenie má približne 50-60% pacientov. Kľúčovými liekmi sú doxorubicín (event. iný antracyklín) a rituximab.

DIAGNOSTIKA A STAGING

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA DLBCL

Pri rozhodovaní o spôsobe liečby je nevyhnutné vziať do úvahy vek pacienta, štádium, IPI, výkonnostný stav a sprievodné ochorenia. Medzinárodný prognostický index (IPI) stratifikuje pacientov do 4 skupín, s odlišnými šancami na dlhodobé prežívanie (pri použití konvenčnej antracyklínovej liečby). Pacienti, ktorí majú 60 alebo menej rokov, môžu byť hodnotení podľa tzv. age adjusted IPI (aaIPI). IPI, ako aj aaIPI, sú uvedené v prílohe č.3. Okrem IPI a aaIPI, ktoré vznikli v ére pred zavedením rituximabu, sa môže používať aj tzv. revidovaný IPI, ktorý vznikol analýzou skupiny pacientov s DLBCL, ktorí boli všetci liečení aj rituximabom. Revidovaný IPI je tiež uvedený v prílohe č.3.

Prežívanie pacientov podľa Medzinárodného prognostického indexu

skupina	rizikové faktory (počet)	distribúcia prípadov (%)	KR (%)	5-ročné celkové prežívanie (%)
IPI				
nízke riziko	0,1	35	87	73
nízke intermediárne	2	27	67	51
vysoké intermediárne	3	22	55	43
vysoké riziko	4,5	16	44	26
aaIPI				
nízke riziko	0	22	92	83
nízke intermediárne	1	32	78	69
vysoké intermediárne	2	32	57	46
vysoké riziko	3	14	46	32

1. INICIÁLNA LIEČBA:
• štádium I,II nízke riziko (non-bulky, nízke IPI):

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

alebo: CHOP x 6-8 + rituximab x 8

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

CHOP x 6-8 + rituximab x 8

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

pac. > 65 rokov: CHOP x 6 + rituximab x 8

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

2. PROGRESIA, PARCIÁLNA REMISIA, RELAPS:
• pac. ≤ 65 rokov: 2-4 x DHAP (ICE, mini-BEAM,...) + rituximab + ASCT
• pac. > 65 rokov + pacienti s kontraindikáciou na ASCT: paliatívna liečba, ako napr. 2-4 kúry režimu s neskríženou rezistenciou (DHAP, ICE, mini-BEAM, IAVP-16, COPP, ...) + rituximab

Poznámky k liečbe:
• odporúčaný prvolíniový režim je R-CHOP podávaný v 21-dňových intervaloch (R-CHOP-21), u mladších pacientov s nepriaznivým aaIPI je možné používať R-CHOP-14, vyžadujúci však profylaktické podávanie G-CSF

- porovnateľné antracyklínové režimy sú akceptovateľné (MACOP-B, DA-EPOCH)
- počet cyklov rituximabu: 8
- u pacientov starších ako 65 rokov rozhodovanie o terapii závisí od celkového stavu, sprievodných ochorení. V tejto vekovej skupine pacientov je maximálny počet cyklov CHOP 6. U pacientov starších ako 80 rokov býva dobrou alternatívou liečba mini-CHOP
- pacienti zaradení do programu autológnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek absolvujú pred transplantom 2-4 kúry konsolidačnej chemoterapie (napr. DHAP, ICE, mini-BEAM) po neskrátenej indukčnej liečbe
- prínos rádioterapie v mieste ožarovania iniciálnej bulky masy nie je jednoznačný, odporúčame PET-CT po ukončení chemoimunoterapie, v prípade nálezu pozitívneho rezidua indikovať RT
- všetci pacienti liečení s kuratívnym zámerom by mali po skončení liečby absolvovať PET-CT vyšetrenie s cieľom potvrdiť kompletnú remisiu
- pacienti s primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom predstavujú osobitnú skupinu. Vo väčšine prípadov je po skončení liečby prítomná reziduálna masa, ak je PET nález jednoznačne negatívny, možno RT vynechať, v prípade nejednoznačného alebo pozitívneho PET nálezu je nutná RT, event. biopsia
- prínos udržiavacej liečby rituximabom nebol potvrdený

INDIKÁCIE PODÁVANIA INTRATEKÁLNEJ PROFYLAXIE:
- IPI vysoké a vysoké intermediárne riziko
- infiltrácia testis
- infiltrácia prínosových dutín
- infiltrácia durálneho vaku

Štandardná profylaxia: 15 mg MTX i.th., podávaná v každej kúre CHOP, event. aspoň v každej druhej kúre

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

BURKITTOV LYMFÓM

DEFINÍCIA

Burkittov lymfóm (ďalej 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 charakteristickej a pomerne konštatne sa vyskytujúcej translokácie v oblasti *MYC* génu (nie je však výlučne špecifická pre BL), alebo (nepravidelne) pozitivity EBV genómu. BL sa najčastejšie manifestuje ako solídny nádor, ktorý vzniká primárne nodálne, alebo často extranodálne, v časti prípadov prevláda klinický obraz akútnej leukémie. Z epidemiologického hľadiska sa rozlišuje
a) *endemický BL* (častý najmä v krajinách rovníkovej Afriky a ostatných oblastiach s pravdepodobnýmh vzťahom k endemickej malárii),
b) *sporadický BL* (väčšina európskych prípadov, vrátane našich pacientov) a
c) *BL asociovaný s imunodeficitom* (najmä v súvislosti s HIV infekciou a AIDS).
Samostatným typom lymfómu je ML s názvom B-bunkový lymfóm, neklasifikovateľný, s intermediárnymi črtami medzi DLBCL a BL

KÓD ICD-O: M9687/36,
Samostatným typom lymfómu je ML s názvom „B-bunkový lymfóm, neklasifikovateľný, s intermediárnymi črtami medzi DLBCL a BL", ktorý sa v minulosti nazýval aj ako „lymfóm podobný Burkittovmu" (Burkitt-like lymphoma).

KÓD ICD-O: M9680/36

Incidencia	
➔ Endemická forma	5-15/100 000 detí
➔ Sporadická forma	0,2-0,3/100 000 obyv.
Medián veku v čase dg	
➔ Endemická forma	Pacienti detského veku najčastejšie vo veku 4-7 r
➔ Sporadická forma	30 r (u dospelých pacientov)
Pomer muži/ženy	2:1
Fenotyp	- sIgM+, - pozitivita B-markerov (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+), - CD10+, bcl6+, bcl2-, IRF4/MUM1- a proliferačný Ki-67 index > 99% - CD5-, CD23-, TdT-.
Genetika	- IgR rearanžovaný, - translokácia 8q24/*MYC* v 35-50% prípadov, ide o translokácie *IG- MYC*, resp. non *IG-MYC*, - translokácie BCL2 v 15% prípadov, niekedy spolu s translokáciou MYC (tzv. translokácie „double hit"), - mutácie *TP53*
Patogenéza	Zvýšená expresia *c-MYC* onkogénu • deregulácia bunkového cyklu
Bunkový pôvod	Nádor zo zrelých preapoptotických B buniek germinálnych centier

Klinické varianty	- solídny lymfóm sporadický, alebo endemický, alebo asociovaný s ID, - leukemická forma
Morfologické varianty	- klasický BL - „blastické“ alebo „blastoidné“ varianty

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Burkittov lymfóm (BL) patrí medzi vysokoagresívne lymfómy a vyznačuje sa extrémne rýchlym rastom. Zdvojovací čas, 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 BL existujú 3 klinické varianty. **Endemická forma BL** sa vyskytuje najmä v oblasti rovníkovej Afriky, Papuy a Novej Guinei. 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 mladých ľudí. U väčšiny pacientov je prítomné abdominálne postihnutie – rozsiahle tumorózne masy najmä v ileocekálnej oblasti, prípadne tumor v retroperitoneálnej oblasti. Nezriedka sú postihnuté rôzne extranodálne oblasti – obličky, ováriá, 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. Existuje aj čisto leukemická forma tohto ochorenia (Burkittov typ leukémie - 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, vyskytuje sa u pacientov s relatívne vysokým počtom CD4 lymfocytov (>200 buniek/µl) a bez oportúnnych infekcií. Manifestácia ochorenia je podobná ako u pacientov so sporadickou formou BL, častejšie je prítomné aj nodálne postihnutie.

Príznakmi ochorenia bývajú najčastejšie bolesti brucha, zvracanie, 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, zvracanie, 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 príhodu brušnú.

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

Anamnéza ťažkostí pri BL lymfóme býva zvyčajne krátka (týždne, zriedkavo mesiace). Na BL 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 LDH.

STAGING OCHORENIA

Pozri všeobecnú časť

PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Najvýznamnejším rizikovým faktorom je **vek.** Pacienti >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, anémia, trombocytopénia, leukemizácia ochorenia, masívna infiltrácia KD**.

TERAPIA

BL je zriedkavo sa vyskytujúci, vysoko-agresívny, chemosenzitívny lymfóm. Aj pacienti s pokročilým štádiom ochorenia s rozsiahlymi nádorovými masami a s postihnutím CNS majú pomerne vysokú šancu na vyliečenie. Pacienti s BL by mali byť preto liečení v centrách, špecializovaných na liečbu týchto ochorení.
Hlavnú úlohu v liečbe BL 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 BL 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 BL 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 hydratáciou, alkalinizáciou moča a podávaním alopurinolu
- relatívne krátka, intenzívna chemoterapia podávaná v blokoch, bez odkladov.
- nepoužíva sa udržiavacia liečba
- kľúčové lieky: cyklofosfamid/ifosfamid, vysoko-dávkovaný metotrexát, vinkristín, adriamycín, cytarabín, kortikosteroidy
- redukcia dávok niektorých liekov u pacientov > 60 rokov (metotrexát, cytarabín)
- iniciálna cytoredukcia (prednizon + cyklofosfamid)
- profylaxia CNS postihnutia: podávanie intratekálnej chemoterapie, profylaktická RT na CNS u vysoko rizikových pacientov
- pre významnú CNS toxicitu sa upúšťa od štandardnej RT na CNS u všetkých pacientov, indikuje sa len terapeuticky u pacientov s postihnutím CNS a profylakticky u pacientov s vysokým rizikom (s leukemizáciou, alebo s masívnou infiltráciou KD)
- rituximab sa stal štandardnou súčasťou protokolov na liečbu BL

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. Najmä u starších pacientov je toxicita liečby jednou z príčin horšieho celkového prežívania starších pacientov s BL.
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 salvage-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 >60 rokov.

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

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

II. B-BUNKOVÉ PROLIFERÁCIE S NEURČITÝM POTENCIÁLOM MALIGNITY

LYMFOMATOIDNÁ GRANULOMATÓZA

DEFINÍCIA

Lymfomatoidná granulomatóza (LG) je angiocentrické a angiodeštruktívne ochorenie, ktoré postihuje extranodálne oblasti. Infiltráty obsahujú EBV-pozitívne B bunky zmiešané s reaktívnymi T-bunkami, ktoré sú zvyčajne v prevahe. LG je morfologicky aj biologickyheterogénne ochorenie, vyskytuje sa vo veľkom spektre histologického gradu a klinickej agresivity, ktorá závisí od zastúpenia veľkých B-buniek. LG môže progredovať do EBV+ DLBCL.

KÓD ICD-O M 9766/1

Incidencia:	veľmi zriedkavé ochorenie
Medián veku v čase dg:	obyčajne v dospelom a zriedka v detskom veku
Pomer muži/ženy:	> 2:1
Fenotyp:	a) veľké atypické bunky: pozitivita B-znakov CD20+/CD79a+, ľahké reťazce s-Ig a c-Ig + (K alebo L), pozitivita LMP1 CD43+, CD45+, variabilne CD30+, ale CD15-, b) malé lymfocyty: CD3+, CD4+ viac ako CD8+,
Genetika:	
Molekulová analýza:	klonálne rearanžovanie Ig génov predovšetkým prípady s G 2 a 3, G1 prípady menej konzistentne
Patogenéza:	EBV – vírusové proteíny (LMP – lysosome-associated membrane protein), EBNA (EBV-associated nuclear antigen), vírusové genomické sekvencie (EBER1, EBER2) – pozitivita v 59 – 72% prípadov LG
Morfologické varianty:	podľa proporcie EBV+ B buniek a „zápalových" T-buniek sa rozlišuje: grade 1 – polymorfné lymfoidné infiltráty bez cytologických atýpií s minimálnym počtom veľkých transformovaných lymfoidných buniek a nekróz grade 2 – viac veľkých lymfoidných buniek a nekróz grade 3 – najviac atypií, hodnotí sa ako malígny lymfóm – najskôr podtyp DLBCL

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Pomerne zriedkavý typ lymfoproliferácie, resp. malígneho lymfómu, charakterizovaný ako extranodálny lymfóm, chýbajú typické orgánové lokalizácie NHL – LU, 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.

DIAGNOSTICKÉ A STAGINGOVÉ VYŠETRENIA

Pozri všeobecnú časť.

Špecifické pre LG 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 angiitídu.

LIEČBA

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

Zatiaľ sa zdá, že efektivita kombinácie cyklofosfamid + prednizon je porovnateľná s intenzívnymi kombinovanými režimami, pacienti, ktorí nedosiahnu KR, 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).

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

POTRANSPLANTAČNÉ LYMFOPROLIFERATÍVNE OCHORENIE

DEFINÍCIA

Posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie (ďalej PTLD) je lymfoproliferatívne ochorenie alebo lymfóm, ktoré vznikne v dôsledku imunosupresie u príjemcu solídneho orgánu alebo kostnej drene (kmeňových buniek) ako alogénneho transplantátu.
PLTD 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. PTLD po viac ako 5 rokoch sú zvyčajne EBV-.

KÓD ICD-O včasné lézie: M 9971/1, PTLD: 9971/3

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-pľúca (2 – 6%), pľúca (4 – 10%), črevo (do 20%), pri alogénnych BMT je zvyčajne riziko nízke (1%), ale HLA-haploidentický s T-bunkovou depléciou a s imunosupresívnou liečbou až do 20%
Medián veku v čase dg:	v závislosti od typu transplantácie, všeobecnejšie je PTLD častejšie u pediatrických pacientov
Pomer muži/ženy:	nemožno určiť, typove rozdielny
Morfologické a klinické kategórie:	<u>včasná lézia:</u> - lymfoidná folikulová hyperplázia, - plazmocytová hyperplázia (PH) - PTLD podobnéinfekčnej mononukleóze <u>polymorfné</u> <u>monomorfné PTLD</u> – klasifikujú sa podľa im podobných NHL: - typu B-bunkového NHL (DLBCL, BL, typu myelómu alebo plazmocytómu), - typu T-bunkového NHL (PTCL, NOS, HSTL a i.) <u>PTLD typu klasického HL</u>
Fenotyp:	- individuálne rozdielny, resp. komplexný v závislosti od typu PTLD, - v monomorfných PTLD a typu cHL ako v príslušnom ML
Genetika:	- včasné lézie a polymorfné PTLD obsahujú klonálnu populáciu B-buniek, - monomorfné PTLD: podľa typu klonálne B- alebo T-proliferácie, a ďalšie zmeny typove a individuálne rozdielne
Patogenéza:	väčšina prípadov je asociovaná s EBV infekciou z prijatých B lymfocytov pri imunosupresívnej liečbe

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Špeciálny typ ochorenia, vzniká u pacientov po transplantácii predovšetkým solídnych orgánov, z nich najmenej často po transplantáciach obličiek a pečene a najčastejšie pri transplantáciach čreva. Pri transplantáciach kostnej drene (nie sú zatiaľ údaje pre periférne

hemopoetické bunky) je incidencia nízka, ale pri HLA-haploidentických transplantáciach 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. PTLD 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 polymorfné PTLD alebo monomorfné PTLD. Preto aj priebeh je veľmi variabilný. Ukazuje sa, že prognostický význam má celkový stav pacienta (PS), postihnutie transplantovaného orgánu, EBV negatívny stav recipienta, neskorší začiatok, postihnutie viacerých orgánov, vyšší vek, vyššie štádium, zvýšená LDH, ťažká dysfunkcia orgánov a CNS postihnutie.

DIAGNOSTICKÉ A STAGINGOVÉ VYŠETRENIA

Pozri všeobecnú časť.

LIEČBA

Liečba PTLD 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 polymorfnej PTLD. 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. Interferón nie je súčasťou primárnej liečby PTLD.
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 a kombinácie používané v liečbe HL.
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 PTLD po transplantáciách solídnych orgánov prichádzajú do úvahy darcove 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, antivírusová profylaxia môžu výrazne znížiť riziká a dopady PTLD.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

III. NHL T-PÔVODU

LYMFOBLASTOVÝ LYMFÓM T-PÔVODU

DEFINÍCIA

T-lymfoblastový lymfóm (T-lymfoblastóm) je nádor z prekurzorových buniek T-lymfocytového radu, t.j. nádor zložený zo stredne veľkých lymfoblastov T-bunkovej línie, ktorý je v úzkom vzťahu k ALL T-radu. Na rozdiel od tejto leukémie sa lymfoblastový lymfóm manifestuje ako solídna nádorová masa, bez leukemickej propagácie a infiltrácia kostnej drene je < než 25%.

Kód ICD-O (dočasný v 4. vydaní ICD-O): M9837/35

Incidencia	Pribl. 2-4% všetkých NHL, tvorí až 90% všetkých lymfoblastómov
Medián veku v čase dg	Neskorý detský a adolescentný vek
Pomer muži/ženy:	prevaha pacientov mužského pohlavia
Fenotyp	- TdT+ a variabilná pozitivita znakov prekurzorových buniek CD1a+, CD99+ a CD34+, - viarabilná pozitivita T-bunkových znakov (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8), - CD10+/-, CD79a-/+. Genetika - klonálne rearanžovaný gén *TCR*, v 20% aj *IGH* gén - popisujú sa ďalšie cytogenetické abnormality a onkogény, možno očakávať subtypizáciu (spolu s T-ALL, ako je už dnes pri B-ALL/LB).
Patogenéza	diskutuje sa o včasných genetických už intrauterínne nastupujúcich genetických abnormalitách.
Bunkový pôvod	T-bunková prekurzorová (progenitorová) bunka alebo týmusový lymfocyt.

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Klinicky sa T-lymfoblastový lymfóm (T-LBL) väčšinou prejavuje rýchlym zväčšením mediastinálnych a supraklavikulárnych uzlín, čo spôsobuje kašeľ, dýchavicu, a/alebo útlak hornej dutej žily (HDŽ). Útlak HDŽ sa prejavuje opuchom tváre, hornej časti hrudníka a horných končatín, niekedy livídnym sfarbením kože a zvýraznením 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 krvného tlaku) punkciami odsať. Asi u 20% novozistených lymfoblastových lymfómov je prítomná infiltrácia centrálneho 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. Kedže 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 kyselina močová (KM), 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. Histologický obraz T-LBL je identický s T-ALL. Obidve 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	
≤ 50000/µl	90
> 50000/µl	10
Infitrácia kostnej drene	30 - 40
Medistinálny tumor	50 -90
Pleurálny výpotok	40
Postih ostatných orgánov	10
Lymfadenopatia	70
Infiltrácia CNS	20
B symptómy	30
Zvýšené LDH	85
Štádium ochorenia	
I/II	20-30
III/IV	70-80

PROGNOSTICKÉ FAKTORY

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

DIAGNOSTICKÉ A STAGINGOVÉ VYŠETRENIA

Pozri všeobecnú časť.

TERAPIA

Na rozdiel od liečby T-ALL, presný režim - kombinácie chemoterapeutík, dávky chemoterapeutík, dlžka liečby, dávka rádioteapie (RAT) ako aj postavenie vysokodávkovanej chemoterapie s autológnou alebo alogénnou trasplantáciou pri T-LBL nie je stanovený. Používa sa Stanfordský protokol, hyper- CVAD, modifikovaný hyper- CVAD, LSA_2L_2 režim, alebo režimy, ktoré sa používajú pri liečbe ALL (skrátená verzia GMALL 07/2003). 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: kortikosteroidy, cyklofosfamid
  - Indukcia. Liečba, ktorá má navodiť kompletnú remisiu ochorenia.
    - najčastejšie používané lieky: cyklofosfamid, antracyklíny, vinkristín, steroidy, cytozin arabinozid (AraC), L-asparagináza
  - Udržiavacia liečba: 6- merkaptopurin, 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 RT na CNS nie je presne definované (odporúčaná dávka je 24Gy).
- Rádioterapia na mediastínum. Dávka, veľkosť ožarovacieho poľa a časové zaradenie (v rámci indukcie, po indukcii) nie sú jednoznačne definované.
- Vysokodávkovaná chemoterapia s autológnou alebo alogénnou trasplantáciou 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 ochorenia

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

Liečba pri relapse ochorenia

Navodenie 2. kompletnej remisie ochorenia chemoterapeutikami uvedenými pri I. línii. Vysokodávkovaná liečba s alogénnou alebo autológnou trasplantáciou (ak nie je dostupný vhodný darca, pri kontraindikácii alogénnej trasplantácie).

PROGNÓZA

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

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

NK-BUNKOVÝ LYMFOBLASTOVÝ LYMFÓM / LEUKÉMIA

DEFINÍCIA

Blastický lymfóm z NK buniek je lymfóm zložený z morfologicky a fenotypovo nezrelých buniek podobných lymfoblastov, ktoré majú súvis s NK líniou, pričom časť prípadov môže pozostávať z prekurzorov NK buniek. Podľa niektorých názorov je tento nádor podobný, ak nie identický s tzv. hematodermickým CD56+ kožným nádorom. Vzhľadom k tomu, že väčšina prípadov prebieha leukemicky a že ide zrejme o nádor z prekurzorových buniek, tak SZO klasifikácia tento nádor zaraďuje do skupiny akútnych leukémií, a to akútnych leukémií nejasného pôvodu (keďže tento nádor najčastejšie spôsobuje problémy diferenciálnej diagnostiky T-NHL, tak bol zaradený do tejto časti nášho materiálu).

KÓD ICD-O: nebol pridelený (predtým v predošlej verzii SZO klasifikácie M 9727/35)

Incidencia:	zriedkavé ochorenie
Medián veku v čase dg:	stredný, alebo vyšší vek
pomer muži:ženy	neurčený
Fenotyp:	sCD3-, CD56+, CD4+/-, CD43+/-, CD68-/+, CD2-/+, CD7-/+ cCD3e-/+, granzyme B-/+, TIA-1-/+, perforin-/+, TdT-/+, CD34-/+
Genetika:	EBV negatívne, bez špecifických chromozomálnych aberácií
Patogenéza:	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie má tendenciu postihovať mnohopočetné miesta, s preddilekčným postihnutím kože. Môžu byť postihnuté LU, mäkké tkanivá, kostná dreň, veľmi zriedkavo sa primárne vyskytuje v dutine nosnej. 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

STAGINGOVÉ VYŠETRENIA

Pozri všeobecnú časť.

DIAGNÓZA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti. Vzhľadom k tomu že pozitivita CD 56 môže byť prítomná u lymfoblastových a myeloidných prekurzorov, 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 leukémiach. Lepšiu prognózu majú pacienti s lokalizovanou kožnou formou ochorenia.

LIEČBA

Optimálna liečba je neznáma, CHOP-like režimy, schémy používané pri akútnych leukémiách, vysokodávkovaná CHT s autológnou transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

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 9834/35

Incidencia	zriedkavý nádor, tvorí pribl. 2% všetkých lymfatických leukémií zrelého typu (z periférnych buniek)
Medián veku v čase dg:	65r
pomer muži:ženy	1,3:1
Fenotyp:	- negativita znakov prekurzorov (TdT-,CD1a-), - CD2+, CD3+, CD7+, rôzne možnosti expresie a koexpresie CD4+ a CD8+ (60% prípadov CD4+/CD8-, 25% CD4+/CD8+), - CD25- CD56-, CD52+ a proteín tcl1+
Genetika:	- rearanžovanie TCR - komplexné a individuálne rozdielne chromozómové aberácie, často postihujú chromozóm 14 v mieste q11 a q32 (až v 80% prípadov),so zmenou génov *TCL1A* a *TCL1B*, - často del 11q23 postihujúca *ATM gén*,
morfologické varianty (z náterov periférnej krvi):	- klasický typ (malé až stredne veľké bunky), - malobunkový typ (20%), - cerebriformný typ (5%).

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Najčastejšími klinickými prejavmi sú splenomegália, lymfadenopatia, hepatomegália a výrazná lymfocytóza, často nad $100x10^9$/l. Infiltrácia kože sa pozoruje u 20% pacientov. Častá je anémia a trombocytopénia. V priebehu ochorenia často vzniká pleurálny výpotok, ascites a postihnutie CNS. Celkové prežívanie je krátke s mediánom cca 6-7 mesiacov.

STAGING OCHORENIA

Osobitný nebol vypracovaný, používa sa Ann Arbor systém.

DIAGNOSTIKA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

LIEČBA

Štandardná liečba doposiaľ nie je známa. Konvenčná liečba ako alkylačné látky, CHOP vedie ku krátkotrvajúcej odpovedi (3 mesiace). 2-deoxykoformycín - 40% celkových odpovedí (12% KR). Alemtuzumab - 76% celkových odpovedí (60% KR). Je možná konsolidačná liečba autológnou alebo alogénnou transplantáciou v prvej KR, prípadne minialotransplantácia.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

AGRESÍVNA LEUKÉMIA Z NK-BUNIEK

DEFINÍCIA

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

KÓD ICD-O M9948/35

Incidencia	neznáma, výskyt najmä v ázijských etnických populáciách
Medián veku v čase dg:	42 rokov
pomer muži:ženy	1,9:1
Fenotyp:	CD2+, sCD3-, cCD3e+, CD56+, CD57-, možná pozitivita CD16+ a CD11b+,
Genetika:	- neprítomnosť typických zmien, - často del6q a 11q,
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. ANKL vzniká de novo, alebo jej predchádzajú chronické ochorenia ako asymptomatická lymfocytóza, alebo lokalizované ochorenie. Prítomné sú febrility (91%), hepatosplenomegalia (83%), izolovaná splenomegalia alebo hepatomegalia (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%), anéma (100%), neutropénia (50%), trombocytopénia (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 OCHORENIA

Osobitný nebol vypracovaný.

DIAGNOSTIKA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti

LIEČBA

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

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

T-BUNKOVÁ LEUKÉMIA Z VEĽKÝCH GRANULÁRNYCH LYMFOCYTOV

DEFINÍCIA

T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov je heterogénne ochorenie charakterizované pretrvávajúcim vzostupom (> 6 mesiacov) veľkých granulárnych lymfocytov v periférnej krvi v rozmedzí 2-20x10.9/l, bez identifikovateľnej príčiny. Nádor vedie k infiltrácii KD, pečene a sleziny, zatiaľčo lymfadenopatia je zriedkavá.

KÓD ICD-O M9831/35

Incidencia	zriedkavý nádor, tvorí pribl. 2-3% všetkých lymfatických leukémii zo zrelých buniek
Medián veku v čase dg:	45-70r
pomer muži:ženy	1:1
Fenotyp:	- najčastejšie CD3+, CD8+, TCR $\alpha\beta$+, - zriedkavé varianty CD4+, TCR$\gamma\delta$+, - CD56-/+, CD57+, perforin+, TIA-1+
Patogenéza:	neznáma
Genetika:	- rearanžovanie *TCR* v prípadoch s imunohistochemickým dôkazom TCR$\alpha\beta$+, - bez dôkazu klonálneho rearanžovania v prípadoch TCR$\gamma\delta$+.

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Tretina pacientov s T-LGL 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 KD je časté. Koincidencia s reumatoidnou artritídou je v 20-30%, býva tiež súvislosť s inými sérologickými abnormalitami (pozit RF 60%, ANF 40%, protilátky proti neutrofilom 40%). Počet leukocytov býva normálny alebo mierne zvýšený (medián 8x10.9/l), častá je neutropénia (80%), medián počtu LGL je 1,5x10^9/l, anémia a trombocytopénia. Medián prežívania je viac ako 10 rokov (13,5 rokov).

STAGING OCHORENIA

Osobitný nebol vypracovaný, používa sa Ann Arbor systém.

DIAGNOSTIKA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti

LIEČBA

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

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

T- BUNKOVÁ LEUKÉMIA/LYMFÓM DOSPELÝCH

DEFINÍCIA

T-bunková leukémia/lymfóm dospelých (ATLL) je periférny T-bunkový nádor zložený z nápadne pleomorfných (perifférnych) lymfoidných buniek, ktorý klinicky prebieha v rôznych formách v spektre od aleukemických po leukemické a systémové diseminované ochorenie a ktorý obyčajne súvisí s infekciou vírusom HTLV-1. Vyskytuje sa najmä v oblastiach s endemickým výskytom infekcie HTLV1.

KÓD ICD-O M9827/35

Incidencia:	2-5/100 000 v endemických oblastiach
Medián veku v čase dg:	47-65r
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 (systémová) forma (55-60%), - lymfomatózna forma – prominentná lymfadenopatia, bez leukémie (20-25%), - chronická forma ATLL (často kožné exfoliatívne formy) a - tlejúca forma (časté kožné a pľúcne lézie).

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 MF.

STAGING OCHORENIA

Nebol vypracovaný.

DIAGNOSTIKA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

LIEČBA

V liečbe sa požíva kombinovaná CHT, deoxykoformicín, IFN-α, Zidovudin, avšak liečba je zväčša neúspešná. Chronická a tlejúca forma sa lieči ako MF, je možný prechod ochorenia do akútnej formy.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť

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-bunkový alebo T-cytotoxický fenotyp). Vyskytuje sa nielen v nosovej a paranazálnych dutinách, ale aj v iných extranodálnych lokalizáciách (v koži, v GIT-e, testes, obličkách, v horných dýchacích cestách a zriedkavo v oku a orbite), a to obyčajne v asociácii s EBV infekciou.

KÓD ICD-O M 9719/35

Incidencia:	zriedkavé ochorenie (častejšie v populáciách ázijských krajín a populácií strednej a južnej Ameriky),
Medián veku v čase dg:	50-55r
pomer muži:ženy	častejší u mužov
Fenotyp:	CD2+, sCD3-, granzyme B+, TIA-1+, perforin+, CD4-, CD5-, CD8-, TCRb-, TCRd-, CD16-, CD57-, EBV+
NK typ:	cCD3e+, CD56+
T typ:	cCD3e+, 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 I/II št. 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. Celkové príznaky sú prítomné, niekedy ochorenie je 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 I. štádiu.

STAGING OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

PROGNÓZA

Ochorenie je vysoko agresívne 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 CHT je málo úspešná. V prípade lokalizovaného ochorenia je liečbou voľby RT, ktorá môže byť kuratívna. V prípade generalizovaného ochorenia sa používajú CHOP-like režimy, RT, potrebná je CNS profylaxia, v kompletnej remisii skorá transplantácia KD (autológna, allogénna) pri relapse režimy s platinou. U chemosenzitívneho relapsu transplantácia KD.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť

T-BUNKOVÝ LYMFÓM ZDRUŽENÝ S ENTEROPATIOU

DEFINÍCIA

T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou (EATL) je nádor tenkého čreva, obyčajne jejuna alebo ilea, z buniek zodpovedajúcich intraepitelovým lymfocytom T-radu tenkého čreva s heterogenitou morfologického obrazu a klinického priebehu, a to najmä v závislosti od stupňa blastickej transformácie nádorových buniek. Častejší je variant EATL I, ktorý tvorí cca 80-90% všetkých EATL a ktorý sa vyskytuje v súvislosti s malabsorpčným syndrómom (obyčajne celiakia, morfologicky sú zreteľné zmeny v sliznici v susedstve nádorovej infiltrácie). V prípade refraktérnej celiakie možno pozorovať evolúciu od reaktívnych zápalových zmien cez klonálne rearanžovanie génu TCR a pridružené chromozómové abnormality, ktoré predstavujú tzv.- intraepitelový T-bunkový lymfóm, resp. EATL in situ. Tieto lézie sú mimoriadne náročné z hľadiska diferenciálnej diagnostiky pri vyšetrení biopsie sliznice tenkého čreva.
Zriedkavejší variant EATL II je morfologicky monomorfný, vyskytuje sa sporadicky a bez súvislosti s celiakiou. Nádor sa môže vyskytnúť v iných častiach GITu (duodenum, žalúdok, hrubé črevo), ojedineel aj mimo GITu.

KÓD ICD-O M9717/35

Incidencia:	EATL I je extrémne zriedkavé ochorenie, tvorí <1% NHL, je častejšie v oblastiach so zvýšenou incidenciou celiakie (severná Európa), EATL II je tiež zriedkavý nádor, ktorý sa vyskytuje po celom svete
Medián veku v čase dg:	50r
pomer muži:ženy	3:1
Fenotyp:	CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8-/+, CD103+, CD45RO+, TIA-1+, granzyme B -/+, ab TCR+
Genetika:	- rearanžovanie *TCR* génu, - komplexné zmeny chromozómov, najmä amplifikácie 9q31.3 a del16q12.1,
Patogenéza:	EATL I - 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 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%), strata na váhe (81%), hnačky (39%) a zvracanie (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 pomýšľať u pacientov s coeliakiou v strednom veku a u pacientov, u ktorých po období stabilnej coeliakie dochádza k zhoršovaniu ochorenia napriek bezgluténovej diéte.

STANOVENIE DIAGNÓZY

Vo väčšine prípadov diagnóza je 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 LU, pečene, omenta, hrubého čreva. Tumor spôsobuje cirkulárne exulcerácie črevnej steny, čo vedie k perforácii, alebo obštrukcii čreva. V KO je častá anémia, lymfopénia, infiltrácia KD je menej častá (cca 10%). Rozsah tumoru sa určuje štandardnými laboratórnymi a zobrazovacími vyšetreniami, ako pri iných typoch malígnych lymfómov.

STAGING OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

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 CHT je málo účinna. Používa sa CHOP režim, pri relapse záchranné režimy PACEBOM, ESHAP a následne autológna transplantácia. Pacienti často zomierajú na chirugické komplikácie, intenzívnej liečbe často bráni zlý celkový stav.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť

HEPATOSPLENICKÝ T-BUNKOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

Hepatosplenický T-bunkový lymfóm (HSTL) je primárne extranodálny lymfóm, biologicky obyčajne vysoko agresívny, prevažne charaketrizovaný expresiou TCRγδ+.(preto bol predtým nazývaný hepatosplenický γδ T-NHL). Ochorenie prebieha najčastejšie ako systémové ochorenie s infiltráciou sínusov kostnej drene, sleziny a pečene.

KÓD ICD-O M 9716/35

Incidencia:	extrémne zriedkavé ochorenie
Medián veku v čase dg:	34r
pomer muži:ženy	2:1
Fenotyp:	CD2+, CD3+, CD5-, CD7-/+, CD4-/+, CD8-/+ CD56+/-, gd TCR+, TIA-1+
Genetika:	- rearanžovaný TCR gén, buď γδalebo αβ typ - isochromozóm 7q prítomný vo väčšine prípadov a ďalšie abnormality chromozómov 7 a 8,
Patogenéza:	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Všetci pacienti majú splenomegáliu, 2/3 majú hepatomegáliu, LU nie sú zväčšené. Takmer všetci pacienti majú trombocytopéniu, 2/3 pacientov majú anémiu a B-príznaky a 50% má leukopéniu. Sporadicky je prítomná leukocytóza s nálezom malígnych buniek. Všetci pacienti majú v čase stanovenia dg. infiltráciu kostnej drene a patria k vysoko rizikovej 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 KD. S progresiou dochádza k zvýrazneniu trombocytopénie, k možnému postihu kože slizníc a obličky, možná je aj leukemizácia ochorenia.

STAGING OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti**.**

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 ab TCR. V diagnostike možnovyužiť aj biopsiu pečene.

LIEČBA

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

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť

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. Na rozdiel od predošlej klasifikácie SZO (2001) prípady s expresiou *TCR* typu γδ predstavujú v klasifikácii SZO z r. 2008 samostatný typ kožného lymfómu, ktorý sa nazýva *primárny kožný γδ T-bunkový lymfóm*.

KÓD ICD-O M9708/35

Incidencia:	extrémne zriedkavé ochorenie
Medián veku v čase dg:	43r
pomer muži:ženy	1:1
Fenotyp:	zrelý ab T-bunkový fenotyp, obyčajne CD8+, s expresiou cytotoxických granúl (granzýme B+, TIA-1+ a perforín+) a CD56-
Genetika:	rearanžovanie *TCR* génu, negativita dôkazu genómu EBV
Patogenéza:	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa vyskytuje u dospelých ale aj u detí. Pacienti majú jedno alebo viac ložísk na koži, resp. 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 gamma/delta TCR rearanžovaným génom má veľmi zlú prognózu.

STAGING OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti**.**

DIAGNÓZA

Histologické a imunohistochemické vyšetrenie lézie, cytogenetické vyšetrenie, trepanobiopsia KD.

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, RAT, CsA, kortikoidy, pri relapse vysokodávkovaná CHT s ATPKB.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť

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 v minulosti považovaný za variant mycosis fungoides s agresívnejším priebehom. Dnes sa považuje za samostatný typ nádoru. Charakterizuje ho erytrodermia, lymfadenopatia a prítomnosť nádorových (klonových) T- buniek v periférnej krvi (typická triáda znakov). Platná SZO klasifikácia pre definíciu Ss vyžaduje ďalej splnenie jedného alebo viacerých nasledovných kritérií: absolútny počet Sézaryho buniek prinajmenej 1000 buniek/mm^{3,} vzostup počtu populácie CD4+ T-buniek tak, aby pomer CD4/CD8 bol viac než 10 a strata expresie jedného alebo viacerých T-bunkových antigénov.

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

Incidencia:	MF je najčastejší kožný T-bunkový NHL, tvorí cca 50% všetkých primárnych lymfómov kože, incidencia je 0,4-0,9/100 000 Ss je zriedkavý lymfóm, tvorí menej ako 5% všetkých kožných T-NHL
Medián veku v čase dg:	55-60 r. ale výskyt aj u detí
pomer muži:ženy	1,6-2:1
Fenotyp: klasická forma	- CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, zriedkavo CD4-/CD8+, - aberantný fenotyp - strata pan T antigénov (CD2,CD3,CD5) - TIA+, granzým B+ v 10%
Genetika:	rearanžovaný *TCR* gén, žiadna typická chromozómová translokácia nebola zistená, možné komplexné chromozómové abnormality, v.s. súvisiace s progresiou do vyšších štádií,
Patogenéza:	- je neznáma, - súvis s MF s chronickými kožnými zápalovými ochoreniami; vyššia produkcia IFN-g 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 SS dochádza k zvýšenej produkcii IL-4 malígnymi bunkami, ktorý inhibuje produkciu IFN-g a následne dochádza k strate epidermotropizmu;
variantné formy MF:	- 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 okrem kože sú postihnuté lymfatické uzliny, v pokročilom štádiu aj vnútorné orgány. V počiatočnom štádiu kožné eflorescencie sú lokalizované na miestach chránených od slnka. Ochorenie prebieha

v troch štádiách: premykotické, ktoré je lokalizované, alebo difúzne, pre ktoré sú charakteristické povrchové ekzematózne alebo erytematózne eflorescenie, štádium infiltratívnych plakov a tumorózne štádium. V čase stanovenia dg. 42% pacientov má ohraničené plaky na povrchu tela menšom ako 10%, 30% má generalizované plaky, 16% má kožné tumory a 12% pacientov má generalizovanú erytrodermiu. Lymfadenopatia je prítomná u 47% všetkých pacientov s najvyššou frekvenciou v tumoróznom štádiu MF a u 80-90% pacientov s erytrodermiou. Viscerálne postihnutie je najčastejšie v pečeni a v kostnej dreni. Pri autopsii sa našla v 60% infiltrácia pľúc a v 40% prípadov infiltrácia kostnej drene.
SS je zriedkavé ochorenie a výlučne sa vyskytuje u dospelých. Pre ochorenie je typická vyššie popísaná triáda. Podľa ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) Sézaryho syndróm (SS) je definovaný jedným alebo viacerými kritériami: absolútny počet Sézaryho buniek v KO ≥ 1,0 K/ul; dôkaz imunologických abnormalít (expanzia CD4+ populácie T Ly, ktorá vedie k pomeru CD4/CD8>10, strata jedného alebo všetkých T-bunkových antigénov CD2,CD3,CD4, a CD5); dôkazom prítomnosti T bunkového klónu 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 (b alebo g 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 s mediánom prežívania od 2 do 22 mesiacov. Medián prežívania s viscerálnym postihnutím je od 24 do 30 mesiacov. Prežívanie pacientov so SS. v porovnaní s MF je horšie, 5 rokov prežíva 24-33,5%. Medián prežívania sú 2-4 roky. Väčšina pacientov zomiera na oportúnne infekcie.

STAGING

TNMB klasifikácia:

T1 ohraničené plaky<10% telesného povrchu
T2 generalizované plaky>/=10% telesného povrchu
T3 kožné tumory
T4 generalizovaná erytrodermia

lymfatické uzliny

N0 lymfadenopatia neprítomná, histológia uzliny negat.
N1 lymfadenopatia prítomná, histológia uzliny negat.
N2 lymfadenopatia neprítomná, histológia uzliny pozit.
N3 lymfadenopatia prítomná, histológia uzliny pozit.

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/ul
B2 leukemické postihnutie krvi:
a. Sézaryho bunkami >/= 1,0 K/ul
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 MF:

IA T1,NO,M0	ohraničené plaky bez lymfadenopatie a bez histologického dôkazu infiltrácie uzliny alebo viscerálnych orgánov
IB T2,N0,M0	generalizované plaky bez lymfadenopatie a bez histologického dôkazu infiltrácie uzliny alebo viscerálnych orgánov
IIA T1 alebo T2,N1,M0	ohraničené alebo generalizované plaky s lymfadenopatiou, ale histológia uzliny a viscerálnych orgánov je negatívna
IIB T3,N0 alebo N1,M0	kožné tumory bez alebo s lymfadenopatiou, ale histológia uzliny a viscerálnych orgánov je negatívna
III T4,N0 alebo N1,M0	generalizovaná erytrodermia s alebo bez lymfadenopatie, ale histológia uzliny a viscerálnych orgánov je negatívna
IVA T1-T4,N2 alebo N3,M0	akákoľvek kožná forma s histologickým dôkazom lymfatickej uzliny ys 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 lokalizované tumory:
lokálne ožiarenie nízkoenergetickými elektrónmi + lokálne cytostatiká, alebo PUVA
generalizované tumory:
TSEBT+ lokálne cytostatiká
PUVA+IFN-alfa
pri relapse:
TSEBT+ Extrakorporálna fotoforéza (ECPP)
Retinoidy+ IFN-alfa
TSEBT+ CHT

III PUVA+IFN-alfa
MTX, ECPP, alemtuzumab, denileukin diftitox
Systémová CHT samostatne alebo v kombinácii s lokálnou liečbou
fludarabín, 2-chlorodeoxyadenosin, deoxykoformicín

IV PUVA+CHT (COP,CHOP, purínové analógy)
TSEBT+ CHT
TSEB+ ECPP
denileukin diftitox, bexarotén
alemtuzumab

Lokálna liečba

Kortikoidy dosahujú počas (medián) 9 mesiacov v štádiu T1 63% KR, 31% PR.
Karmustin v št.T1 dosahuje 50-80% KR, v št.T2 25-75% KR. Dĺžka liečby 6-12 mesiacov, udržiavacia liečba 1-2 roky.
PUVA je účinna v počiatočných štádiách - KR 62-90% . Podáva sa 8-methoxypsoralen (0,4-0,6 mg/kg) a expozícia UVA za 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 štádiach 56-96% KR.
Extrakorporálna fotoforéza je účinná hlavne u pacientov v štádiu erytrodermie - 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 MF. Liečba pulznými dávkami kortikoidov, alkylačnými látkami alebo metotrexátom vedie až u 30% pacientov ku KR, ale remisie sú krátkodobé. Metotrexát podávaný 2x týždenne je účinný až u 72% pacientov.
Bexarotén je retinoid, ktorý sa podáva v dávke 300mg/m2/deň. U pacientov refraktérnych na predchádzajúcu liečbu celková odpoveď je 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 štúdiach počet liečebných odpovedí dosahoval až 90%. Vhodná je kombinácia s inými liečebnými modalitami.

Denileukin diftitox je konjugát difterického toxínu a IL-2. V dávke 9 alebo 18ug/kg/d 5 dní každé 3 týždne navodí celkovú odpoveď u 30% pacientov (20% PR,10% KR). Medián trvania remisie je 6,9 mesiaca.
Polychemoterapia dosahuje liečebné odpovede asi v 50% prípadov, odpovede sú krátkodobé, menej než 6 mesiacov.
Liečba purinovými analógmi navodí celkovú odpoveď u 19 až 71% pacientov s KR od 2 do 25%, nádejné výsledky boli dosiahnuté liečbou gemcitabínom.

Liečba Sézaryho syndrómu: podobná ako pri MF. Mimotelovou fotoforézou samostatne alebo v kombinácii s inými liečebnými postupmi (IFN-alfa) sa dosahuje celková odpoveď od 30-80% a KR od 14-25%. Randomizované štúdie nepotvrdili účinnosť ECP režimu oproti nízkodávkovanej CHT. Používa sa liečba nízkymi dávkami chlorambucilu (2-4mg/deň) a prednizonu (10-20mg/d) alebo MTX (5-25mg/týždeň). Posledné štúdie potvrdzujú účinnosť bexaroténu a alemtuzumabu, ale na definitívne výsledky si ešte treba počkať.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

PRIMÁRNY KOŽNÝ ANAPLASTICKÝ VEĽKOBUNKOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm je T-bunkový lymfóm, ktorý patrí do skupiny CD30 pozitívnych lymfoproliferatívnych ochorení kože. Obyčajne sa 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 dg:	60 r
pomer muži:ženy	1,5-2:1
Fenotyp:	CD4+, CD2+/-, CD5+/-, CD3+/-, CD45+/-, CD25+/-, granzymeB+, TIA-1+, perforín+, clusterin -, CD8-/+, CD30+, EMA-/+, ALK-
Genetika:	translokácia (2;5) chýba, rearanžovanie génu TCR v 60% prípadov
Patogenéza:	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa prejavuje nodulami a tumormi, ktoré sú jednotlivo 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 OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

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 MTX v nízkych dávkach. Pri progresívnejšom priebehu ochorenia je vhodná systémová chemoterapia obsahujúca doxorubicin.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

PERIFÉRNY T-BUNKOVÝ MALÍGNY LYMFÓM, BLIŽŠIE NEŠPECIFIKOVANÝ

DEFINÍCIA

Periférny T-bunkový, bližšie nešpecifickovaný lymfóm je nádor zo zrelých T-buniek, ktorý nezodpovedá žiadnej z iných nižšie uvedených známych kategórií periférnych T-bunkových lymfómov. Napriek morfologickej 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 tvoria pribl. 1/3 periférnych T- bunkových lymfómov
Medián veku v čase dg:	väčšinou dospelí pacienti
pomer muži:ženy	2:1
Fenotyp:	- aberantný T-bunkový fenotyp s prevahou fenotypu CD4+/CD8- a so zníženou expresiou CD5+ a CD7+, obyčajne TCR$\alpha\beta$+ - v časti prípadov CD4-/CD8- alebo CD4+/CD8+ - CD56 a CD30 môžu byť exprimované, ojedinele aj CD15+.
Genetika:	- vo väčšien prípadov rearanžovaný gén *TCR*, - nebola definovaná žiadna typická genetická abnormalita, - možné komplexné karyotypické zmeny, vrátane 3+, abnormality 7q, 9q; delécie 6q, 13q, 5q, 9p, 10q, 12q,
Patogenéza:	neznáma

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Pre túto heterogénnu skupinu je charakteristické, že ochorenie je v čase diagnózy v pokročilom štádiu s rýchlou diseminácou, agresívnym správaním a veľmi zlou prognózou. Okolo 75% pacientov je v III. alebo IV. štádiu, viac ako 2/3 pacientov má orgánové postihnutie. Najčastejšie je infiltrovaná KD (1/3 prípadov), slezina (1/4) pečeň (12%) Waldeyerov okruh (10%) a koža (10%). „Bulky" ochorenie má cca 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, PS, LDH a postihnutie KD. Delécie 5q, 12q možno zahŕňajú zmeny génov, ktoré sú zodpovedné za progresiu ochorenia.

STANOVENIE DIAGNÓZY

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 OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

LIEČBA

Ako u agresívnych lymfómov, ale s horšou prognózou ako u DLBCLv prvolíniovej liečbe možno zvážiť okrem CHOP aj CHOEP, či MACOP-B. Na vysokodávkovanú CHT s autológnou transplantáciou KD, ako súčasť prvolíniovej liečby, nie sú jednoznačné názory, na mnohých pracoviskách sa však používa v konsolidačnej liečbe po prvolíniovej indukčnej chemoterapii. Skúša sa tiež fludarabín, gemcitabín, alemtuzumab, belinostat. Päťročné prežívanie je od 25 do 45%.

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

ANGIOIMUNOBLASTOVÝ T- BUNKOVÝ LYMFÓM

DEFINÍCIA

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

KÓD ICD-O M 9705/35

Incidencia:	1-2% všetkých NHL, 18% PTCL
Medián veku v čase dg:	stredný a vyšší vek
pomer muži:ženy	1:1
morfologicky:	heterogenita obrazu (monomorfné a pleomorfné formy)
Fenotyp:	- fenotyp T helperových buniek CXCL13+, CD10+) a obyčajne CD2+, CD4+, CD3+, - častá CD21+/CD23+/CD35+ proliferácia folikulových dendritických buniek,
Genetika:	- reanžovanie *TCR*, alebo aj *IgH* génu (v cca 30% prípadov) - rôzne iné cytogenetické abnormality (najmä 3+, 5+ a X+),
Patogenéza:	infekcia EBV (?)

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa prejavuje v typických prípadoch generalizovanou lymfadenopatiou, zvýšenými teplotami, stratou na váhe, kožným rašom, polyklonálnou hypergamaglobulinémiou, hepatosplenomegáliou, autoimúnnymi prejavmi ako napr. pozitívnym Coombsovým testom a častými infekciami. Predpokladá sa, že približne v 1/3 ochorení, kde sa nedá dokázať reanžovanie TCR génu, sa jedná o včasné štádium choroby. Často sa dá dokázať EBV v LU, v koži pri kožnom postihnutí sa prítomnosť vírusu dokáže len výnimočne. Ochorenie sa manifestuje najčastejšie v III. a IV. klinickom štádiu. Priemerné prežívanie je 2-3 roky.

STANOVENIE DIAGNÓZY

Histologické vyšetrenie LU, dôkaz klonality imunologickými a molekulárne biologickými metódami.

STAGING OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

LIEČBA

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

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

ANAPLASTICKÝ VEĽKOBUNKOVÝ LYMFÓM (ALCL): ALK POZITÍVNY ALCL, ALK NEGATÍVNY ALCL

DEFINÍCIA

Veľkobunkový anaplastický lymfóm je T-bunkový lymfóm tvorený proliferáciou nádorových buniek, ktoré v individuálnych prípadoch môžu dosahovať rôznu veľkosť, obyčajne ide o veľké anaplastické CD30+ bunky s hojnou cytoplazmou a polymorfným jadrom. Na rozdiel od primárneho kožného typu ide o systémové ochorenie. Na rozdiel od predošlej klasifikácie klasifikácia SZO 2008 rozlišuje samostatne ALK1+ ALCL a ako dočasnú jednotku ALK1- ALCL.

KÓD ICD-O ALK+ ALCL M9714/35
KÓD ICD-O ALK- ALCL M9702/35

Incidencia:	ALK+ ALCL tvorí pribl. 3% NHL dospelých a 10-20% NHL detského veku ALK- ALCL: incidencia nie je presne určená
Medián veku v čase dg:	závisí od typu, ALK+ sa vyskytuje najčastejšie v prvých troch dekádach života človeka,
Pomer muži/ženy:	1,5-2:1
Fenotyp ALK+ typu:	- CD30+, CD45+/-, EMA+/-, ALK + (v rôznej lokalizácii), často „strata“ expresie T-bunkových antigénov, obyčajne CD3-/+, CD2+, CD43+, granzým B+, EMA+/- - CD15-/+, BCL-2-
Fenotyp ALK- typu:	- bez expresie ALK proteínu, EMA+/-
Genetika ALK+ typu:	- rearanžovaný gén *TCR*, - t(2;5) ~ 60%, t(1;2), t(2;3), inv(2), fúzia *ALK* génu s rôznymi partnermi, najčastejšie s *NPM* génom
Genetika ALK- typu:	- rearanžovaný gén *TCR*, bez translokácie ALK génu
Morfologické varianty:	- bežný variant, - malobunkový variant, - lymfohistiocytový variant

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Systémový ALCL 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 difúznych veľkobunkových lymfómov, samozrejme s výnimkou podávania rituximabu.

DIAGNOSTICKÉ A STAGINGOVÉ VYŠETRENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

LIEČBA

1. INICIÁLNA LIEČBA:

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

CHOP x 3 + RT-IF (30-40 Gy)

alebo: CHOP x 8 (6)

• štádium I,II vyššie riziko (bulky masa alebo „B" symptómy alebo LDH)
• štádium III, IV nízke riziko (IPI nízke a nízke intermediárne riziko):
CHOP x 8 (6)
• štádium III, IV vyššie riziko (IPI vysoké intermediárne a vysoké riziko):
pac. > 65 rokov: CHOP x 8 (6)

pac. ≤ 65 rokov: CHOP x 8 (6)
alebo CHOP x 8 (6) + ASCT
ak ALK+ dosiahnu KR, ASCT neindikovať

2. PROGRESIA, PARCIÁLNA REMISIA, RELAPS:
• pac. ≤ 65 rokov: 2-4 x DHAP (ICE, mini-BEAM) + ASCT
• pac. > 65 rokov + pacienti s kontraindikáciou na ASCT: 2-4 kúry režimu s neskríženou rezistenciou (DHAP, ICE, mini-BEAM, IAVP-16, COPP, ...)

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

IV. T-BUNKOVÉ LYMFOPROLIFERÁCIE S NEISTÝM MALÍGNYM POTENCIÁLOM

LYMFOMATOIDNÁ PAPULÓZA

DEFINÍCIA

Podľa klasifikácie SZO patrí spolu s už uvedeným primárnym kožným anaplastickým veľkobunkovým lymfómom do spoločnej skupiny „primárnych CD30-pozitívnych T-bunkových lymfoproliferatívnych kožných ochorení". Lymfomatoidná papulóza je chronické, rekurentné, spontánne vyliečiteľné papulonekrotické alebo papulonodulárne ochorenie.

ICD-O KÓD 9718/15

Incidencia	1,2-1,9/ 1 000 000
Medián veku v čase dg:	45r
Pomer muži/ženy:	1,5:1
Morfologické typy:	typ A – najčastejší, obsahuje disperzné veľké CD30+ blasty podobné SR bunkám v záplave lymfocytov a i. zápalových buniek, typ B - je zriedkavý, pripomína obraz MF, typ C – sa skladá z relatívne uniformnej populácie CD30+ blastov
Fenotyp:	typ A a C: CD3+/-, CD4+/-, CD8-, CD30+, CD56- B typ: CD3+,CD4+,CD8-, bez koexpresie CD30,
Genetika:	rearanžovanie *TCR* génu v 60-70%, bez t(2;5)

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Ochorenie sa prejavuje početnými papulami alebo nodulami, ktoré sú spravidla menšie ako 1 cm. Nachádzajú sa na končatinách a trupe. Eflorescenie 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% ochorenie je asociované s iným typom malígneho lymfómu hlavne MF, kožným anaplastickým veľkobunkovým lymfómom a HL.

DIAGNOSTIKA

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

LIEČBA

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

SLEDOVANIE PACIENTA PO UKONČENÍ LIEČBY

Pozri všeobecnú časť.

V. HODGKINOVE MALÍGNE LYMFÓMY

HODGKINOVE LYMFÓMY – KLASICKÝ HODGKINOV LYMFÓM A NODULÁRNY HODGKINOV LYMFÓM BOHATÝ NA LYMFOCYTY

DEFINÍCIA

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 HL. 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 NHL.

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		2-3/100.000, c-HL tvoria asi 95% a NLPHL asi 5% všetkých HL
Medián veku v čase dg		Bimodálna incidencia: 1.maximum 25-30 rokov, 2. maximum naznačené > 50 rokov
Pomer muži/ženy:		10:6
Fenotyp	- cHL	CD30+, CD15+/-, CD45-, CD20-/+, PAX5+, MUM1+, LMP-EBV+/-
	- NLPHL	CD30-, CD15-, CD45+, CD20+, EMA+/-, EBV-, bcl6+
Genetika	- cHL	rearanžovaný *IgR* gén vo viac ako 98% prípadov, ale strata B-bunkového programu, častá nadmerná expresia TP53 bez mutácií,
	- NLPHL	rearanžovaný *IgR* gén, možné translokácie *IGH@-BCL6*
Patogenéza		V patogenéze c-HL sa uplatňuje infekcia EBV a pravdepodobne aj imunodeficiencia
Bunkový pôvod		NLPHL: B-bunky zárodočných centier folikulov v centroblastickom štádiu diferenciácie c-HL: zrelé B-bunky na úrovni diferenciačného štádia zárodočného centra lymfatického folikulu
Morfologické typy		cHL: - s nodulárnou sklerózou, - so zmiešanou celularitou, - bohatý na lymfocyty, - s úbytkom lymfocytov (LDHL)

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Prvým príznakom Hodgkinovho lymfómu (HL) býva najčastejšie zväčšenie lymfatických uzlín (LU). Tieto bývajú nebolestivé, tuhšie na pohmat, hmatné ako jednotlivé LU alebo splývajúce do väčších paketov LU. Tumorózna masa pri postihnutí LU 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 pleurálny 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 celkove u 25 % všetkých pacientov s HL. U pacientov s pokročilým štádiom ochorenia je B-symptomatológia vyznačená u 50% pacientov. Menej častými systémovými sprievodnými príznakmi HL sú pruritus kože, únava a bolesť v oblasti postihnutých LU po vypití alkoholu. Tento príznak sa vyskytuje veľmi zriedkavo, je však pre HL príznačný.

Hodgkinov lymfóm zvyčajne začína postihnutím jednej LU 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 (cHL) postihnutú oblasť krčných alebo supraklavikulárnych LU vľavo alebo LU v mediastíne. Pacienti s NS podtypom majú častejšie ochorenie lokalizované supradiafragmaticky, nezriedka s veľkou nádorovou masou v mediastíne. U pacientov s MC podtypom nachádzame častejšie postihnutie aj infradiafragmatických oblastí, sleziny, a postihnuté LU bývajú menšie. Veľmi zriedkavo sú pri HL postihnuté mezenteriálne, hypogastrické alebo pre-sakrálne LU. 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 HL. Nezriedka sa postihnutie sleziny zobrazovacími vyšetreniami nezistí. Splenomegália bez ložiskového postihnutia neznamená, 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 OCHORENIA

Ako je uvedené vo všeobecnej časti

PROGNOSTICKÉ FAKTORY A TERAPEUTICKÉ SKUPINY

	GHSG		EORTC/GELA	
Rizikové faktory (RF) pre včasné štádiá	A	Veľký tumor mediastína	A[1]	Veľký tumor mediastína
	B	Extranodálne postihnutie	B[1]	Vek ≥ 50 rokov
	C	Zvýšená FW ≥50 (A) alebo ≥30(B)	C[1]	Zvýšená FW ≥50 (A) alebo ≥30(B)
	D	≥3 postihnuté lymfatické oblasti	D[1]	≥4 postihnuté lymfatické oblasti

Veľký tumor mediastína	≥ 1/3 maximálneho priemeru hrudníka (RTG hrudníka, PA sn.)
Bulky masa/ochorenie	Akákoľvek tumorózna masa >10cm (LU, konglomerát LU, tumor mediastína)

IPS – medzinárodné prognostické skóre podľa Hasenclevera

Rizikové faktory (RF) pre pokročilé štádiá	Vek >45 rokov	**IPS 0-1** **2-3** **4-7**
	Mužské pohlavie	
	Št. IV	
	Anémia (Hb < 10,5 g/dl)	
	Albumín < 4g/dl	
	Leukocytóza (>15.000/mm^3)	
	Lymfopénia (<600/ mm^3 alebo <8% leukocytov)	

Terapeutické skupiny

	GHSG	EORTC
NLPHL	• Št. I-II bez RF	• Št. I-II bez RF, supradiafragmaticky
Včasné štádiá priaznivé	• Št. I-II bez RF	• Št I-II bez RF
Včasné štádiá nepriaznivé (intermediárne št.)	• Št I, IIA s RF • Št IIB s RF C/D (zvýšená FW, ≥3 lymfat. oblasti), RF A/B nie sú prítomné	• Št I-II s RF A[1] - D[1]
Pokročilé štádiá	• Št IIB s RF A/B (veľký TU mediastína, extranod. postihnutie) • ŠT III-IV	• Št III-IV

LIEČBA

Nodulárny HL bohatý na lymfocyty (NLPHL)

Št I-II bez RF	• Watch & wait u pacientov, kde postihnutá LU bola extirpovaná • Sólo RT IF[1] 30Gy alebo 2-4 x ABVD (+Rituximab) +RT IF 30Gy u pacientov so št. II
Št II s RF	• 4 x ABVD (+Rituximab) + RT IF 30-36Gy
Št III-IV	• 6-8 x ABVD (+Rituximab) + RT 30-36Gy na oblasť bulky masy
Relaps/progresia **→ po sólo RT** **→ po CHT**	• 6-8 x ABVD (+Rituximab) + RT 30-36Gy na oblasť bulky masy (pri relapse mimo ožarovacieho poľa) • Intenzifikovaná konvenčná CT[2] (DHAP) (+Rituximab) alebo HDCT + ASCT[3]

[1] RT IF rádioterapia na postihnutú oblasť
[2] CT
[3] HDCT+ASCT vysokodávkovaná chemoterapia s následnou autológnou transplantáciou periférnych kmeňových buniek

Klasický Hodgkinov lymfóm

Včasné štádiá priaznivé	2-4 x ABVD + RT IF 30-36Gy
Včasné štádiá nepriaznivé	4-6 x ABVD + RT IF 30-36Gy
Pokročilé št. < 60r. **> 60r.**	• 6-8 x ABVD ± RT na iniciálne prít. bulky masu/ na oblasť reziduálneho nálezu 30-36Gy alebo • 8 x BEACOPP eskalovaný u pacientov s IPS 4-7 ± RT na oblasť reziduálneho nálezu 30-36Gy • 6–8 x ABVD ± RT na iniciálne prítomnú bulky masu/ na oblasť reziduálneho nálezu 30-36 Gy, pacienti bez významnej komorbidity, s EF >50% • 6-8 x COPP ± pacienti s EF < 50%

Princípy chemoterapie

- Odporúčané režimy: ABVD, BEACOPP eskalovaný
- Počet cyklov CHT: dosiahnutie CR/CRu +2 kúry CHT, maximálne 8 cyklov
- Dodržať intervaly medzi cyklami a dávky cytostatík. Odklady a redukcie – ako je odporučené ďalej.
- Restaging: po 4., 6. a 8. cykle CHT, ako je odporučené ďalej
- Včas zachytiť zlyhanie liečby

Relaps ochorenia

Najvyššie riziko relapsu/progresie ochorenia je počas prvého roku po ukončení liečby. Po 3. roku riziko relapsu prudko klesá

Klasifikácia relapsu

Primárna progresia	počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby
Včasný relaps	3-12 mesiacov od ukončenia liečby
Neskorý relaps	> 12 mesiacov od ukončenia liečby

Liečba pri relapse ochorenia

1.línia sólo RT	6-8 x ABVD ± RT IF/ inic. bulky masa / rezid. nález (RT len ak relaps nastal mimo ožarovacieho poľa)
1.línia CHT	• Izolovaný relaps mimo ožarovacieho poľa + žiadne RF + neskorý relaps → zvážiť sólo RT IF • HDCT+ASCT

Indikácie na autológnu transplantáciu pri HL

➔ Zlyhanie prvolíniovej terapie: - primárna progresia ochorenia, nedosiahnutie CR/CRu
➔ Relaps ochorenia u pacientov liečených CHT±RT: včasný aj neskorý relaps.

SLEDOVANIE PACIENTOV PO UKONČENÍ LIEČBY

Sledovanie pacientov po ukončení liečby je uvedené vo všeobecnej časti. Ďalšie informácie o možných neskorých následkoch liečby a možnostiach ich predchádzaniu, ako aj ich skorej diagnostiky, možno nájsť v kapitole VIII.

VI. STRATÉGIA LIEČBY MALÍGNYCH LYMFÓMOV - ŠPECIFIKÁ PRE DETSKÝ VEK

Pozn.: Pri vypracovaní tejto časti sa vychádza z faktov už uvedených pre jednotlivé lymfómy v dospelom veku, teda tieto sa neopakujú a zdôrazňujú sa len špecifiká pre detský vek

HODGKINOVE LYMFÓMY (HL)

Malígne lymfómy sú tretia najčastejšia malignita v detskom veku a Hodgkinove lymfómy sú tu zastúpené v niečo vyše 50 %. Vyskytuje sa častejšie u chlapcov v pomere 2-3:1.
V detskom veku sa rovnako ako v dospelosti vyskytujú dve rozdielne klinické jednotky:

1. klasický Hodgkinov lymfóm (c-HL) – vyskytujú sa všetky morfologické varianty, pričom c-HL s úbytkom lymfocytov je v detskom veku vzácny.
2. nodulárny Hodgkinov lymfóm bohatý na lymfocyty (NLPHL). HLPHL tvorí asi v 3 - 8 % všetkých prípadov HL, ale v prepubertálnom veku sa môže vyskytovať až v 10-20 %.

Na diagnostiku NLPHL je nevynutné histologické a imunohistochemické vyšetrenie, je CD30, CD15-, CD20+, EMA +/-.
V porovnaní s c-HL, NLPHL je charakteristický

- s výrazne častejším výskytom u mužského pohlavia
- vo viac ako v 80 % sa diagnostikuje v I a II klinickom štádiu
- vzácne sú prítomné B- symptómy a mediastinálne postihnutie
- charakteristický je indolentný priebeh, častejší výskyt neskorých relapsov a možný prechod do NHL

Pre detský vek je zatiaľ veľmi málo známeho o klinických charakteristikách, biológii aj výsledkoch liečby u tohto typu HL, hlavne po liečbe bez RT.

STAGING.

Rovnako ako v dospelosti, v detskom veku sa pri HL pre určenie klinického štádia používa Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému.
Za **bulky ochorenie** sa však považuje lymfatická uzlina alebo paket uzlín v dĺžke viac ako 6 cm a zväčšenie tieňa mediastína nad 1/3 priemeru hrudníka vo výške Th 5-6.

Vyšetrenia pred začiatkom liečby HL v detskom veku

- vyšetrenie bioptického materiálu erudovaným patológom
- anamnéza (celkové príznaky) a fyzikálne vyšetrenie so zameraním na lymfatické uzliny, pečeň a slezinu (zmerať a zapísať veľkosť zväčšených uzlín)
- vyšetrenie Waldayerovho lymfatického okruhu – preferovať endoskopické vyšetrenie
- kompletný krvný obraz, FW, biochemické vyšetrenie krvi včítane ALP, LD, fibrinogénu, imunoglobiulínov, doporučené je vyšetrenie Cu, ceruloplazmínu, feritínu a orosomukoidu
- základné virologické vyšetrenie- doporučené vyšetrenie protilátok VZV, ABV, CMV, HSV, HIV, hepatitída A,B,C, (HCV-PCR), toxoplazmóza
- Rtg pľúc v AP projekcii
- USG vyšetrenie brucha a malej panvy, prípadne iných postihnutých oblastí
- CT pľúc a mediastína s i.v. kontrastom – v popise žiadať zmeranie veľkosti transtorakálneho priemeru a veľkosti rozšíreného mediastína
- CT brucha a malej panvy s p.o. kontrastom
- priama lymfografia, pokiaľ nie je postihnutie brušných uzlín jednoznačne preukázané inou metódou, je vhodná

- PET – celotelová. V súčasnosti je pre väčšinu štúdií toto vyšetrenie nevyhnutné pre posúdenie terapeutickej odpovede
- punkcia kostnej drene z 2 miest (nie je potrebná pri histologicky overenom HL v I a II a klinickom štádiu
- scintigrafia skeletu a rtg pozitívnych oblastí pri scintigrafickom vyšetrení, rtg celého skeletu pri klinickom podozrení na jeho postihnutie (nie je nutná pri histologicky overenom HL v I a II klinickom štádiu)
- ECHOkardiografia, EKG a kardiologické vyšetrenie
- funkčné vyšetrenie pľúc (ak je to možné vzhľadom na vek dieťaťa)
- pri postihnutí krku a/alebo mediastína tyreoidálne funkčné testy (FT4, T3, T4, TSH)
- stomatologické vyšetrenie s event. sanáciou

LIEČBA

HL patrí medzi najlepšie terapeuticky ovplyvniteľné malignity v detskom veku. V posledných 3 dekádach sa pri liečbe HL v detskom veku udiali dramatické zmeny a v súčasnosti sa pri použití kombinovanej chemoterapie a rádioterapie dosahuje pri nižších štádiách ochorenia dlhodobé prežívanie u 90 – 100 % detí a pri pokročilom ochorení u 70 – 85 % detí.
Vývoj liečebnej stratégie HL v detskom veku vychádza zo zhodnotení rizík akútnej a neskorej toxicity pri zachovaní vysokej efektivity liečby z hľadiska kontroly základného ochorenia.
V minulosti bolo mnoho detí s nižším štádiom a prognosticky priaznivejšími charakteristikami ochorenia nadliečených a zbytočne vystavených rizikám hlavne neskorej toxicity.

Toxicita rádioterapie:
- na rastúci detský organizmus – ovplyvnenie muskuloskeletálneho vývoja: predčasné uzatvorenie epifyzárnych štrbín, poruchy rastu a atrofizácia svalstva
- kardiotoxicita potencovaná súčasným podaním antracyklínov
- neskoré sekundárne solídne tumory v ožarovanom poli alebo na jeho okrajoch (Ca štítnej žľazy, Ca prsníka u dievčat, sarkómy kostí a mäkkých tkanív).

Kumulatívne riziko sekundárnych solídnych nádorov je po 20 rokoch od liečby 5,7%, po 30 rokoch je riziko sekundárnych malígnych nádorov až 25%. Najdôležitejší rizikový faktor pri vzniku sekundárnych solídnych nádorov je RT.

Poznaním uvedenej toxicity RT sa v liečbe u detí postupne
- zmenila technika EF na IF
- znižovala dávka žiarenia z 36- 44 Gy na 30...25...20 Gy aj menej
- RT sa vôbec nepodávala
- Podávala sa len na reziduálne ochorenie po skončení chemoterapie
- V súčasnosti sa podáva len u tých pacientov, kde sa po 2 cykloch CHT nedostaví žiadúca liečebná odpoveď (KR alebo PR – ale PET negatívna)

Toxicita jednotlivých cytostatík v rámci chemoterapeutických režimov v detskom veku
Alkylačné látky
- reprodukčná toxicita hlavne u chlapcov a adolescentov a mladých dospelých
- riziko sekundárnych malignít

Výrazne toxický nitrogen mustard v MOPP bol nahradený cyklofosfamidom – COPP
Prokarbazin sa nahradil menej toxickým dakarbazínom
Použili sa hybridné protokoly, kde sa znížila kumulatívna dávka alkylačných dávok (napr. COPP/ABVD)

Kardiotoxicita antracyklínov
Hybridné protokoly sú vhodné aj na redukciu dávky antracyklínov a zníženie rizika kardiotoxicity
Ako náhrada antracyklínov a alkylačných látok sa používa aj etopozid.

Etopozid ako inhibítor topoizomerázy II môže viesť k zvýšenému riziku sekundárnych leukémii a myelodysplastického syndrómu, hlavne ak presiahne kumulatívnu hodnotu 2000 mg/kg.
Podobne ako v dospelosti, aj v detskom veku boli pri HL identifikované ako nepriaznivé prognostické faktory rôzne klinické aj laboratórne nálezy, čo vedie k potrebe agresívnejšej liečby pri ich prítomnosti.
Tieto faktory sú:
- vo vzťahu k nádoru: veľkosť nádorovej masy (bulky masa), počet postihnutých oblastí, spôsob šírenia nádoru (extralymfatické postihnutie)
- biológia nádoru (histologicky priaznivé typy)
- odpoveď na liečbu
- vo vzťahu k samotnému pacientovi (pohlavie, menej vek, stav imunity....)

Najdôležitejším faktorom pri tvorbe tzv **„risk- adapted therapy**" je rozsah ochorenia daný klinickým štádiom a v súčasnosti ďalší dôležitý faktor je rýchlosť odpovede na liečbu.

Najčastejšie sa intenzita liečby aj v detskom veku rozlišuje na základe
- včasných štádií I a IIA a pokročilých štádií II B – IIIA až IVB
- v niektorých liečebných skupinách sa ohraničuje aj skupina s intermediárnym rizikom: IIB a IIIA, resp. IIB a III št.
- hodnotí sa včasnosť terapeutickej odpovede pre:
  - pokračovanie liečby identickou liečebnou kombináciou, resp. jej zmenu
  - potrebu podania rádioterapie po skončení chemoterapie

V súčasnosti sa v SR liečia deti s HL podľa protokolu, ktorý na základe protokolov **POG 9426**, **POG 9425** a predchádzajúcich protokolov Kliniky detskej onkológie v Prahe-Motole pripravila skupina pre Hodgkinovu chorobu - Pediatricko onkologická sekcia ČOS ČLS JEP a Sekcia detskej onkológie pri SPS.

Pozn.:
$_{mikro}$: zväčšenie lymfatických uzlín do 6 cm a tieňa mediastína < 1/3 priemeru hrudníka
$_{makro}$: zväčšenie lymfatických uzlín nad 6 cm a tieňa mediastína >1/3 priemeru hrudníka
III_1: postihnutie brušných uzlín obmedzené na hornú časť brucha (pozdĺž vetiev a celiaca, perisplenické a portálne uzliny)
III_2: v brušnej časti sú postihnuté uzliny paraaortálne, mezenteriálne, panvové a/alebo inguinálne

Klinické štádiá IA, IIA_{mikro} a $IIIA_{1mikro}$
Podľa schémy **DBVE**
Po 2 cykloch - zhodnotenie liečebnej odpovede
Pri KR – nasleduje ešte 3. cyklus DBVE (v SR), resp-. RT 21 Gy na postihnutú oblasť (v ČR)
PR - ďalšie 2 cykly DBVE
NR, PD – prechod na relapsový protokol
Po 4 cykloch – zhodnotenie odpovede
KR, PR – nasleduje RT 21 Gy
NR, PD – prechod na relapsový protokol

Cykly sa podávajú á 28 dní
Rádioterapia na postihnutú oblasť v dávke 21Gy – začať medzi 28. – 40.dňom po ukončení chemoterapie

Klinické štádiá IB, IIA$_{makro}$, IIB, IIIA$_{1makro}$, IIIA$_2$, IIIB, IV
Podľa schémy **DBVE PC**
Po 3 cykloch - zhodnotenie liečebnej odpovede.
KR – nasleduje RT v dávke 21 Gy na postihnutú oblasť
PR – nasledujú 2 ďalšie cykly DBVE PC
NR, PD – prechod na relapsový protokol
Po 5 cykloch – zhodnotenie odpovede:
KR, PR – nasleduje RT 21 Gy
NR, PD – prechod na relapsový protokol
Cykly sa podávajú á 21 dní
Rádioterapia na postihnutú oblasť v dávke 21Gy – začať medzi 28. – 40.dňom po ukončení chemoterapie

Liečba relapsu:
Progresia a relaps do 1 roku po skončení liečby:
2 x DHAP
• zhodnotenie odpovede:
KR a VGPR: odber PBSC a autológna transplantácia
PR: odber PBSC, a znova 2 x DHAP
• zhodnotenie: - odpoveď – transplantácia
• NR a progresia: 2 – 4 x mini-BEAM + transplantácia

Relaps po viac ako l roku po skončení liečby: DHAP, resp. ako nie je odpoveď- mini-BEAM.
Pri dobrej odpovedi a KR nemusí byť vždy zaradená transplantácia

LIEČEBNÉ SCHÉMY V PROTOKOLOCH POG

DBVE

Doxorubicín	25 mg/m^2	i.v./30 min	D1+15	
Bleomycín	10 mg/m^2	i.v.	D1+15	
Vinkristín	1,5 mg/m^2	i.v.	D1+15	(max. 2 mg)
Etopozid	100 mg/m^2	i.v./1 hod	D1-5	(v inf. F1/1 v koncentrácii menšej ako 0,4 mg/ml)

DBVE PC

Doxorubicín	25 mg/m^2	i.v./30 min	D1+2	
Bleomycín	5 mg/m^2	i.v.	D1	
	10 mg/m^2	i.v.	D8	
Vinkristín	1,5 mg/m^2	i.v.	D1+8	(max. 2 mg)
Etopozid	75 mg/m^2	i.v./1 hod	D1-5	(v inf. F1/1 v koncentrácii menšej ako 0,4 mg/ml)
Prednizon	40 mg/m^2	p.o.	D1-7	(rozdelene do 3 denných dávok)
Cyklofosfamid	800 mg/m^2	i.v./1 hod	D1	
Uromitexan	400 mg/m^2	i.v.	D1	0. + 4. hodinu inf. s Cyklo-

fosfamidom + hyperhydratácia 3000 ml/m^2 počas 2 hodín, začať 1 hod. pred Cyklofosfamidom

Od júna 2009 sa SR zaradila ku štátom, kde prebieha štúdia, ktorá hodnotí včasnú liečebnú odpoveď po 2 cykloch CHT na základe vyšetrenia PET pre potrebu podania rádioterapie a súčasne vo vyšších rizikových skupinách porovnáva efektivitu podávania dakarbazínu miesto prokarbazínu, pri znížení gonadálnej toxicity.
Názov štúdie: **EuroNet-PHL-C1**

- EuroNet-Paediatric Hodgkin´s Lymphoma Group,
- First international Inter-Group Study for classical Hodgkin´s Lymphoma in Children and Adolescents

Deti sa liečia v troch rizikových skupinách (TG)
TG-1: I A/B, II A
TG-2: I_E A/B, II B, II_E A, III A
TG-3: II_E B, III B, III_E A/B, IV A/B

TG-1: • 2 x OEPA
- restaging – včítane PET: adekvátna odpoveď - bez ďalšej liečby
neadekvátna odpoveď - nasleduje RT

TG-2: • 2 x OEPA
- restaging – včítane PET: - adekvátna odpoveď:
randomizácia: - 2 x COPP
alebo 2 x COPDAC
- neadekvátna odpoveď:
randomizácia: - 2 x COPP + RT
alebo 2 x COPDAC + RT

TG-3: • 2 x OEPA
- restaging- včítane PET: - adekvátna odpoveď:
randomizácia: - 4 x COPP
alebo 4 x COPDAC

- neadekvátna odpoveď:
randomizácia: - 4 x COPP + RT
alebo 4 x COPDAC + RT

Liečebné schémy v protokole EuroNet-PHL-C1

OEPA

Prednizon	60 mg/m^2	p.o.	deň 1 – 15, v 3 denných dávkach
Vinkristín	1,5 mg/m^2	i.v.	1, 8
Doxorubicín	40 mg/m^2	i.v. 1-6 h.	1, 15
Etopozid	125 mg/m^2	i.v. 1 -2 h.	1 – 5

COPP

Prednizon	40 mg/m^2	p.o.	deň 1 – 15, v 3 denných dávkach
Prokarbazín	100 mg/m^2	p.o.	1 – 15, v 2-3 denných dávkach
Vinkristín	1,5 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyklofosfamid	500 mg/m^2	i.v. 1 hod.	1, 8

COPDAC

Prednizon	40 mg/m^2	p.o.	deň 1 – 15, v 3 denných dávkach
Dakarbazín	250 mg/m^2	i.v. 15-30 min.	1 – 3
Vinkristín	1,5 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyklofosfamid	500 mg/m^2	i.v. 1 hod.	1, 8

NEHODGKINOVSKÉ LYMFÓMY

V skupine ML nehodgkinovského typu je v detskom veku v porovnaním s dospelým niekoľko významných odlišností.

Výskyt

NHL tvoria 6-10 % malignít v detskom veku. Na rozdiel od dospelých, v detskom veku sa vyskytujú prevažne „high grade" lymfómy. Viac ako 95 % detských NHL patrí do skupiny intermediárnych až agresívnych lymfómov podľa SZO klasifikácie.

Poradie výskytu NHL v detskom veku:

1. Burkittov, resp Burkitt-like lymfóm (BL)	40 %
2. Lymfoblastický lymfóm (LL)	30 %
3. Difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL)	15 - 20 %
4. Veľkobunkový anaplastický lymfóm (ALCL)	10 - 15 %.

... menej ako v 5 % sa v detskom a adolescentnom veku môžu vyskytnúť niektoré formy indolentných lymfómov (folikulový, lymfoplazmocytový..), primárne kožné lymfómy a agresívny periférny T-bunkový lymfóm (PTL).

Prognóza

Prognóza detí sa v posledných 30 rokoch výrazne zlepšila vo všetkých subtypoch NHL.
Deti a adolescenti s lokalizovaným ochorením (I. a II. štádium) majú viac ako 95% a deti a adolescenti s pokročilým ochorením (štádium III/IV s infiltráciou kostnej drene a CNS) 80-90% šancu na prežitie pri liečbe kombinovanou chemoterapiou, bez potreby súčasne podávanej rádioterapie.
Dobrá prognóza vyplýva z biológie samotného nádoru (ide prevažne o agresívne, rýchlo rastúce nádory s vysokou chemosenzitivitou) a súčasne aj lepšej tolerancie vysokej intenzity liečby v detskom veku.

Staging

Po poznaní rozdielnej biológie detských NHL a prognostických znakov, bol vytvorený štádiový systém pre detské NHL podľa Murphyovej (St. Jude)

Klinické štádiá pre detské NHL (St Jude, Murphy)

Štádium	Postihnutie
I.	Jedna uzlina alebo jedna extranodálna manifestácia bez lokálneho šírenia s výnimkou mediastinálnej, abdominálnej alebo epidurálnej lokalizácie
II.	Viac uzlín a/alebo extranodálna manifestácia s lokálnym šírením alebo bez neho. Nepatrí sem mediastinálne, epidurálne alebo rozsiahle, neresekovateľné abdominálne postihnutie
III.	Lokalizácia na oboch stranách bránice, všetky manifestácie v hrudníku (mediastínum, pleura, týmus), všetky rozsiahle, neresekovateľné abdominálne manifestácie, epidurálna lokalizácia
IV.	Postihnutie kostnej drene (infiltrácia menej ako 25 %) a/alebo infiltrácia CNS

Liečba

Jedným z kľúčových bodov vo vývoji efektívnych liečebných stratégií liečby NHL v detskom veku bolo poznanie, že rôzne biologické subtypy vyžadujú rôzne liečebné modality.
Liečba sa v detskom veku podáva vždy s kuratívnym cieľom a podľa možností popri vysokej efektivite s najnižšou akútnou a neskorou toxicitou.
Rádioterapia je limitovaná len na prevenciu postihnutia CNS pri T-LL a môže byť súčasťou liečby postihnutia CNS pri niektorých typoch NHL. Zvažuje sa jej použitie pri reziduálnej mediastinálnej mase po skončení chemoterapie pri primárnom mediastinálnom DLBCL.
Pre zníženie toxicity sa v jednotlivých subtypoch NHL zhodnocujú rizikové faktory a určujú rizikové skupiny. Pri tomto postupe je možné redukovať liečbu u detí v nižších rizikových skupinách.
Úloha chirurgie je tiež limitovaná a v prípade rizika poškodenia a mutilujúcich výkonov je rezervovaná len na odber dostatočne reprezentatívnej vzorky na histologické vyšetrenie. Chemoterapia je primárna a rozsiahly chirurgický výkon vedie k jej oddialeniu.

Vo všeobecnosti, vzhľadom na spomenutú rozdielnu biológiu vysokomalígnych NHL v detskom veku, sa tieto liečia v 3 rôznych terapeutických skupinách:
I. lymfoblastický lymfóm
II. zrelé B-bunkové lymfómy
III. ALCL
Je nevyhnutné, aby sa liečba podávala v špecializovaných centrách detskej onkológie.

LYMFOBLASTICKÝ LYMFÓM

Lymfoblastické lymfómy sú malignity z nezrelých alebo prekurzorových lymfoidných buniek. Väčšina vychádza z nezrelých T-buniek, ktoré zodpovedajú definovaným štádiám tymocytovej diferenciácie. Menej ako 10 % LL pochádza z prekurzorových B-buniek. Zatiaľ čo najčastejším miestom postihnutia pri T-LL je predné mediastínum a supradiafragmatické lymfatické uzliny, B-prekurzorový LL sa častejšie lokalizuje v periférnych lymfatických uzlinách a extranodálnych miestach, ako je koža, mäkké tkanivá a kosti, predilekčne v oblasti hlavy a krku. Postihnutie kostnej drene a CNS je častejšie pri T-LL. Ak je infiltrácia kostnej drene ≥ 25 %, ochorenie sa klasifikuje ako akútna lymfoblastická leukémie (ALL). Na základe spoločných

morfologických, imunofenotypových a genotypových nálezov sa považujú ALL a LL za spektrum vyjadrení jednej chorobnej jednotky, ktorá sa v rámci REAL a SZO klasifikácie označuje ako T (alebo B) lymfoblastická leukémia/lymfóm.

Liečba

V súčasnosti je najefektívnejšia liečba LL podľa protokolov, ktoré sú podobné, ak nie identické s protokolmi pre liečbu ALL. Pozostávajú z kombinovanej systémovej chemoterapie a prevencie postihnutia CNS.
V súčasnosti sa deti s LL v SR liečia podľa protokolu **EURO-LB 02.**

Princípy liečby:

I. a II. klinické štádium:

Indukcia: - cytoreduktívna predfáza: prednizon v stúpajúcej dávke
- fáza Ia: prednison, vinkristín, daunoblastina, L-asparagináza, i. th. metotrexát
- fáza Ib: cyklofosfamid, 6-merkaptopurín, cytozín- arabinozid, MTX i. th.

Intenzifikácia: HD MTX 4 x, MTX i. th., 6-merkaptopurín
Udržiavacia liečba: 6-merkaptopurín a MTX p.o.
Celková dĺžka liečby: 2 roky

III. a IV. klinické štádium:

Indukcia: - cytoreduktívna predfáza: prednizon v stúpajúcej dávke
- fáza Ia: prednizon, vinkristín, daunoblastína, L-asparagináza, i. th. metotrexát
- fáza Ib: cyklofosfamid, 6-merkaptopurín, cytozín- arabinozid, MTX i. th.

Intenzifikácia: HD MTX 4 x, MTX i. th., 6-merkaptopurín
Reindukcia: - fáza IIa: dexametazon, vinkristín, adriblastína, L-asparagináza
- fáza IIb: cyklofosfamid, 6-tioguanín, cytozín-arabinozid, MTX i.th.
- po nej RT na neurokranium pri postihnutí CNS

Udržiavacia liečba: 6-merkaptopurín a MTX p.o.
Celková dĺžka liečby: 2 roky

ZRELÉ B-NHL

Zrelé B-NHL (Burkitt a DLBCL) tvoria najpočetnejšiu podskupinu NHL v detskom veku. Napriek agresívnosti B-NHL a často prítomnému diseminovanému ochoreniu už v štádiu diagnózy sú výsledky liečby v súčasnosti v spektre NHL detského veku najlepšie.
Na rozdiel od dospelého veku, kde **DLBCL** je veľmi heterogénna skupina ochorení a dlhodobo prežíva len okolo 50 % pacientov, u detí ide o jednotnejšiu skupinu skutočne primárnych vysokomalígnych lymfómov, nie je prítomná translokácia t(14;18). Väčšina pediatrických DLBCL je CD10- a BCL-6 +, teda sú v skupine GCB, z morfologického hľadiska sa častejšie vyskytuje centroblastický a„ monomorfný“ centroblastický variant, čo sú všetko znaky spájajúce sa s lepšou prognózou. Súčasne v detskom veku chýbajú nepriaznivé faktory vyplývajúce v dospelosti z IPI skóre.

Liečba

Pri použití agresívnych liečebných postupov sa ukázalo, že Burkittov lymfóm je vysoko chemosenzitívny, hlavne na cyklofosfamid, ale aj na vinkristín, metotrexát a cytarabín. Na základe biologických charakteristík tohto lymfómu, ako sú vysoká rastová frakcia a krátky zdvojovací čas sa vyvinula veľmi intenzívna liečba, v ktorej sa podávajú lieky frakcionovane a tiež vo forme kontinuálnej infúzie, ktorá udržuje sérovú hladinu lieku po dobu najmenej 48-72 hodín a liečba sa podáva nárazovo v cykloch s krátkymi prestávkami medzi nimi.

Napriek odlišnej biológii sú deti s DLBCL v súčasných štúdiách liečené podľa rovnakých protokolov ako BL a výsledky sú porovnateľné. V súčasnosti sa veľmi intenzívnou liečbou podarí vyliečiť 80 – 100 % detí v závislosti od klinického štádia.

Pri liečbe B-NHL sa ukázalo, že pre voľbu intenzity liečby nie je dostatočným kritériom len *klinické štádium ochorenia* (pre detské NHL St. Jude systém podľa Murphyovej), ale aj *resekovateľnosť nádoru* a *veľkosť nádorovej masy vyjadrená hodnotou laktát dehydrogenázy (LDH)*, ako aj *postihnutie centrálneho nervového systému.*. Na základe prítomnosti týchto *rizikových faktorov* sa pacienti zaraďujú do rizikových skupín (R group) a intenzita liečby sa stupňuje.
Pre prognózu ochorenia je významná aj *rýchlosť odpovede na liečbu*. V prípade nedostatočnej liečebnej odpovede je nutné zintenzívniť liečbu. Jedna z možností intenzifikácie liečby je autológna transplantácia periférnych kmeňových buniek už v štádiu primárnej liečby. Relaps ochorenia B- NHL predstavuje veľmi nepriaznivú známku a liečba má byť vedená tak, aby k relapsu vôbec nedošlo.

STRATÉGIA LIEČBY B-NHL V DETSKOM VEKU

- krátka, ale veľmi intenzívna liečba (2 – 6 cyklov liečby) v krátkych časových intervaloch
- intenzita chemoterapie v jednotlivých cykloch a počet podaných cyklov sú rozdielne v jednotlivých rizikových skupinách
- pri zaradení do rizikovej skupiny je rozhodujúce klinické štádium, resekovateľnosť nádoru, veľkosť nádorovej masy vyjadrená hodnotou LDH a prítomnosť postihnutia CNS
- kľúčové cytostatiká v liečebných schémach sú HD-MTX a frakcionované podanie alkylačných látok (cyklofosfamid, ifosfamid)
- prevencia postihnutia CNS i. th. podaním MTX, bez rádioterapie
- limitovaná úloha chirurgie pri vyšších štádiách ochorenia

Príklad zaradenia pacientov do rizikových skupín– protokoly NHL-BFM 95, B-NHL BFM 04

Riziková skupina	Resekcia	Štádium	LDH (U/l)	CNS
R1	kompletná	I + II	všetky	
R2	nekompletná	I + II	všetky	
		III	< 500	
R3		III	500 - < 1000	
		IV, B-ALL	< 1000	
R4		III, IV, B-ALL	≥ 1000	
			všetky	pozit

Riziková skupina Resekcia Štádium LDH (U/l) CNS R1 kompletná I + II všetky **R2** nekompletná I + II všetky III < 500 **R3** III 500 - < 1000 IV, B-ALL < 1000 **R4** III, IV, B-ALL ≥ 1000 všetky pozit

V súčasnosti sa deti s B-NHL na Slovensku liečia podľa protokolu **B-NHL BFM 04**

Princípy liečby

1. Štandardná liečba - má 4 rizikové skupiny: R1, R2, R3, R4

R1: A^4 – B^4

R2: V - A^4 - B^4 -A^4 - B^4

R3: V - AA^{24} - BB^{24} – CC - AA^{24} - BB^{24}

R4: V - AA^{24} - BB^{24} – CC - AA^{24} - BB^{24} – CC

2. Modifikovaný liečebný plán pre pacientov s primárnym mediastinálnym B-NHL

Pre zaradenie do rizikovej skupiny je rozhodujúca hodnota LDH

LDH < 500 U/l: V - A^{24} - B^{24} - A^{24}- B^{24} - A^{24} - B^{24}

LDH > 500 U/l: V - AA^{24} - BB^{24} - CC - AA^{24} - BB^{24} - CC - BB^{24}

3. Modifikovaný liečebný plán pre pacientov s primárnym postihnutím CNS

V – AAZ1 - BBZ1 – CC – AAZ2 – BBZ2 – CC

Autológna transplantácia PBSC v rizikových skupinách R3 a R4:

R3 – ak po skončení celej liečby pretrváva reziduum- second look operácia. Aj je tumor vitálny, nasleduje odber PBSC a autológna transplantácia

R4 – ako po CC bloku pretrváva reziduálna masa, po 2. AA bloku nasleduje odber PBCS. V prípade vitálneho rezidua po 5. bloku CHT nasleduje autológna transplantácia

Lieky v jednotlivých cykloch liečby

V – predfáza: cyklofosfamid, dexametazon, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x, pri iniciálnom postihnutí CNS 2 x

A^4 – dexametazon, vinkristín, cytozín-arabinozid, etopozid, HD MTX 1g/m^2 v 4-hodinovej infúzii + leukovorín, ifosfamid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x

A^{24} – dexametazon, vinkristín, cytozín-arabinozid, etopozid, HD MTX 1g/m^2 v 24-hodinovej infúzii + leukovorín, ifosfamid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x

AA^{24} – dexametazon, vinkristín, cytozín-arabinozid, etopozid, HD MTX 5g/m^2 v 24- hodinovej infúzii + leukovorín, ifosfamid, trojkombinácia i. th:MTX, Ara-C, prednizon 2 x

AAZ1 – dexametazon, vinkristín, cytozín-arabinozid, etopozid, HD MTX 5g/m^2 v 24- hodinovej infúzii + leukovorín, ifosfamid, trojkombinácia i. th:MTX, Ara-C, prednizón 3 x

AAZ2 – ako AAZ1, ale i. th. podanie len 2 x

B^4 – dexametazon, vinkristín, doxorubicín, HD MTX 1 g/m^2 v 4-hodinovej infúzii + leukovorín, cyklofosfamid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x

B^{24} – dexametazon, vinkristín, doxorubicin, HD MTX 1 g/m^2 v 24-hodinovej infúzii + leukovorín, cyklofosfamid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x

BB^{24} – dexametazon, vinkristín, doxorubicín, HD MTX 5 g/m^2 v 24-hodinovej infúzii + leukovorín, cyklofosfamid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 2 x

BBZ1 – dexametazon, vinkristín, doxorubicín, HD MTX 5 g/m^2 v 24-hodinovej infúzii + leukovorín, cyklofosfamid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 3 x

BBZ2 – ako BBZ1, ale i. th. podanie len 2 x

CC – dexametazon, vindezín, HD cytozín-arabinozid, etopozid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x

VEĽKOBUNKOVÝ ANAPLASTICKÝ LYMFÓM – ALCL

Charakteristické pre detský vek je, že ALK pozitivita je prítomná v 90 – 95 % a primárny kožný ALK-negatívny ALCL je veľmi vzácny.

Liečba
Vzhľadom na prítomnosť B-symptómov a tendenciu k rýchlej progresii sa deti s ALCL najčastejšie liečia podľa protokolov, ktoré sú podobné ako pri liečbe B-NHL.
V súčasnosti sa v SR podáva liečba podľa protokolu **ALCL 99.**
Liečba pozostáva z kombinovanej chemoterapie podávanej na základe zhodnotenia klinického štádia ochorenia a prítomnosti rizikových faktorov. Rovnako ako pri liečbe B-NHL sú vytvorené rizikové skupiny – Low risk (LR), Standard risk (SR) a High risk (HR), s rozdielnou intenzitou a počtom terapeutických blokov v jednotlivých skupinách. Za rizikové faktory sa považuje postihnutie kože, kostí, pľúc a mäkkých tkanív, pričom izolované postihnutie kože medzi rizikové faktory nepatrí.
Vzhľadom na to, že SR nie je členom štúdie, v liečbe sa používa len základné rameno.

Princípy liečby
LR: V-A - B - A
SR + HR: V-A - B - A - B - A – B
Lieky v jednotlivých cykloch liečby
V- predfáza: dexametazon, cyklofosfamid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x
A – dexametazon, HD MTX 1 g/m^2 v 24-hodinovej infúzii + leukovorín, ifosfamid, cytozín-arabinozid, etopozid, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x
B – dexametazon, HD MTX 1 g/m^2 v 24-hodinovej infúzii + leukovorín, cyklofosfamid, doxorubicín, trojkombinácia i. th: MTX, Ara-C, prednizon 1 x

V štúdiových ramenách sa bude zhodnocovať prínos HD MTX 3 g/m^2 v 3-hodinovej infúzii a pridanie vinblastínu v cykloch A aj B a jeho podávanie á týždeň rámci udržiavacej liečby.

LIEČBA RELAPSOV A PRIMÁRNE REFRAKTÉRNYCH OCHORENÍ

Aj po zavedení veľmi intenzívnych chemoterapeutických prístupov so zreteľom na histologický typ, klinické štádium a prítomnosť ostatných rizikových faktorov, kedy sa NHL zaradili medzi najlepšie liečiteľné malignity v detskom veku, ostáva problematická skupina detí s primárne refraktérnym ochorením alebo včasným relapsom. Pri analýze súboru pacientov liečených podľa piatich multicentrických štúdií (NHL BFM 86, 90, 95, ALCL 99 a T-LBL 2000) bol počet pacientov s relapsovaným alebo primárne rezistentným B-NHL/B-ALL, LL a ALCL 6.5, 6 a 31 %. Relapsy sa vyskytli veľmi včasne, u väčšiny pacientov pacientov v prvých 10 mesiacoch od diagnózy.
V súčasnosti je prakticky liečebne nezvládnuteľný relaps T-lymfoblastického lymfómu a zrelých B-NHL. Aj napriek megachemoterapii s následne uskutočnenou autológnou či alogénnou transplantáciou kmeňových buniek krvotvorby, u väčšiny detí nastáva progresia ochorenia s fatálnym koncom.
Výnimku tvorí ALCL, pri ktorom je možné dosiahnuť dlhodobé prežívanie aj po niekoľkých relapsoch.

Z uvedených dôvodov má byť už primárna liečba detských NHL vedená tak, aby k relapsu vôbec nedošlo. Potrebné je teda zvažovať kritériá odpovede na liečbu a pri nedostatočnej odpovedi ju zintenzívniť.
Pri zrelých B-NHL, kde už primárna liečba pozostáva z eskalovaných dávok cytotoxických liekov, ďalšie zintenzívnenie liečby pri relapse pomocou zvyšovania dávok nie je možné. Riešením je zaradenie autológnej, či alogénnej transplantácie už v prvolíniovej liečbe u rizikových pacientov. Na rozdiel od leukémií, kde je sledovanie minimálnej reziduálnej choroby (MRD)

v súčasnosti možné, pri NHL je tento spôsob sledovania problematický. Zostáva teda dôsledné klinické hodnotenie odpovede na liečbu pomocou zobrazovacích metód. Takýmto postupom sa podarí ovplyvniť časť pacientov s lymfoblastickým lymfómom s pokračovaním liečby ako pri HR ALL, ako aj pacientov so zrelým B- NHL.
Pri odlišnej biológii nádorov typu ALCL možno ďalšiu kompletnú remisiu dosiahnuť aj po opakovaní liečebnej kombinácie použitej v prvolíniovej liečbe, úspešné sú aj iné liekové kombinácie, často s menšou intenzitou, napr. kombinácia CVA (CCNU, vinblastín, cytozín-arabinozid), či CVBA (CVA + bleomycín), prípadne samostatne vinblastín 1 x týždenne po dobu niekoľkých mesiacov. Efektívna je aj vysokodávkovaná chemoterapia s následnou transplantáciou hemopoetických kmeňových buniek, relapsy sú po nej zriedkavejšie ako pri B-NHL. Pacienti môžu prežívať aj v následnej kompletnej remisii. Pacienti, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť kompletnú remisiu podaním liečby s vysokou intenzitou, môžu byť úspešne liečení s paliatívne zameranou terapiou – v kombinácii dexametazon a nízke dávky etopozidu.

VII. PET, PET/CT V DIAGNOSTIKE A STRATÉGII LIEČBY MALÍGNYCH LYMFÓMOV

V porovnaní so štandardne používaným CT vyšetrením, majú pozitrónová emisná tomografia (PET) s ^{18}F-fluorodeoxyglukózou (^{18}FDG) a kombinované PET/CT vyšetrenie, vďaka funkčno-metabolickému spôsobu zobrazenia, významne vyššiu senzitivitu a špecificitu detekcie patologických zmien u viacerých typov onkologických ochorení. Ich použitie je výhodné aj v prípade malígnych lymfómov. Aktuálne medzinárodné doporučenia "International Harmonization Project" z roku 2007 na posúdenie liečebnej odpovede ich preto zaradili medzi rutínne vyšetrenia a dôrazne doporučujú použitie PET alebo PET/CT najmä pri určení primárneho štádia ochorenia a na potvrdenie kompletnej remisie u Hodgkinovho lymfómu (HL) a agresívnych foriem non-Hodgkinovho lymfómu (NHL). Prínos PET a PET/CT v iných indikáciách je predmetom prebiehajúcich klinických štúdií a bežné použitie sa neodporúča.

Histologický typ lymfómu a indikácia PET

Miera glykolýzy a tým aj akumulácie ^{18}FDG v nádorových tkanivách je zvyčajne úmerná ich dediferenciácii („gradingu"). Použitie PET je preto u lymfómov efektívne u HL a niektorých agresívnych foriem NHL, medzi nimi najmä u difúzneho veľkobunkového B-lymfómu (DLBCL) - ^{18}FDG-avídne lymfómy (tab. 1). Ostatné histologické typy malígnych lymfómov vykazujú variabilnú, alebo len veľmi nízku akumuláciu ^{18}FDG.

V ojedinelých prípadoch možno PET vyšetrenie využiť už pri primárnej diagnóze lymfómu, napríklad v diferenciálnej diagnostike febrilít nejasnej etiológie, alebo na určenie vhodného miesta na odobratie bioptického materiálu na histologické vyšetrenie u obtiažne prístupnej lymfadenopatie.

Tab. 1.: Vhodnosť indikácie PET, PET/CT vyšetrenia v závislosti od histologického typu lymfómu a vhodné načasovanie jeho indikácie.

Histologický typ	Rozsah pred liečbou	Včasná odpoveď	Posúdenie dosiahnutia remisie	Dlhodobý monitoring
FDG avídne				
HL	doporučené	klinické štúdie	dôrazne doporučené	nie
DLBCL	doporučené	klinické štúdie	dôrazne doporučené	nie
FL	nie / klinické štúdie	klinické štúdie	nie / klinické štúdie	nie
MCL	nie / klinické štúdie	klinické štúdie	nie / klinické štúdie	nie
Variabilne avídne				
Iné agresívne NHL	nie / klinické štúdie	klinické štúdie / ak iniciálne avídne	nie / klinické štúdie ak iniciálne avídne	nie
Iné indolentné NHL	nie / klinické štúdie	klinické štúdie / ak iniciálne avídne	nie / klinické štúdie ak iniciálne avídne	nie

HL- Hodgkinov lymfóm, DLBCL- difúzny veľkobunkový NHL, FL- folikulový lymfóm, MCL- lymfóm z plášťových buniek, NHL- nehodgkinovský lymfóm

INICIÁLNY STAGING OCHORENIA

Prínos PET v presnom stagingu a zhodnotení prognostických faktorov lymfómov potvrdilo viacero klinických štúdií. PET má signifikantne vyššiu senzitivitu ako CT, môže identifikovať ďalšie lokality lymfómu a viesť k zvýšeniu štádia ochorenia. V detekcii postihnutia kostnej drene lymfómom je PET významne lepšia ako CT, na definitívne posúdenie jej infiltrácie sa však doporučuje biopsia. Celotelové PET vyšetrenie je aj senzitívnou metódou na detekciu okultného systémového postihnutia u pacientov s primárnym lymfómom centrálneho nervového systému, ktoré nezachytia iné diagnostické modality. Môže byť prínosom aj u pacientov s transformáciou chronickej lymfocytovej leukémie B-pôvodu na lymfóm vyššieho stupňa malignity (Richterov syndróm).

POTVRDENIE REMISIE OCHORENIA

Morfologické zobrazovacie metódy nedokážu spoľahlivo odlíšiť fibrózu po liečbe, od viabilného základného ochorenia. Súčasné doporučenia "International Harmonization Project" z roku 2007 na hodnotenie liečebnej odpovede malígnych lymfómov sa preto opierajú o funkčno-metabolické PET kritériá (Cheson a spol., JCO 2007).

Pacienti sú zaradení do skupín kompletná remisia (CR), parciálna remisia (PR), stabilné ochorenie (SD), relaps alebo progredujúce ochorenie (tab. 2). V porovnaní s pôvodnými doporučeniami z roku 1999 bola eliminovaná skupina nepotvrdenej kompletnej remisie (CRu). U histologických typov s variabilnou akumuláciou ^{18}FDG sa PET vyšetrenie na posúdenie efektu terapie odporúča len vtedy, ak bolo realizované aj iniciálne stagingové vyšetrenie, inak sa berú do úvahy len CT kritériá.

V prípade zobrazenia nových patologických lézií s vysokou akumuláciou ^{18}FDG, sa doporučuje histologická verifikácia všetkých PET pozitívnych lézií, ktoré sú mimo miesta pôvodného postihnutia, prípadne vedú k zásadnej zmene terapeutického postupu.

Pri negatívnom výsledku PET u pacienta s ^{18}FDG-avídnym malígnym lymfómom, nie sú potrebné ďalšie vyšetrenia, nález svedčí pre kompletnú metabolickú remisiu. Perzistenciu minimálneho mikroskopického reziduálneho ochorenia a riziko neskorého relapsu napriek tomu nemožno absolútne vylúčiť. Redukcia plánovanej liečby (napr. vynechanie rádioterapie na reziduálnu "bulky masu") sa zatiaľ považuje za experimentálny postup, čaká sa na ďalšie údaje z dlhodobých klinických štúdií.

VČASNÉ POSÚDENIE ODPOVEDE NA LIEČBU

Otázka využitia PET vyšetrenia v posúdení včasnej odpovede na liečbu malígnych lymfómov ešte nie je uzavretá, preto sa bežné použitie v tejto indikácii nedoporučuje. Predbežné výsledky však naznačujú, že výsledok PET vyšetrenia už počas liečby je dobrým prediktorom dosiahnutia remisie ochorenia pri jej ukončení.

Tab. 2.: Revidované kritériá hodnotenia liečebnej odpovede malígnych lymfómov, podľa Cheson a spol., 2007.

Odpoveď	Definícia	Pakety lymfatických uzlín	Slezina, pečeň	Kostná dreň
CR	Vymiznutie všetkých prejavov ochorenia	a) ^{18}FDG-avídne, alebo PET(+) pred liečbou: masy akejkoľvek veľkosti ak sú PET(-) b) Variabilne ^{18}FDG-avídne, alebo PET(-): regresia na normálnu veľkosť v CT	Palpačne nehmatné, vymiznutie ložiskových zmien	Vymiznutie infiltrácie; pri neurčitej morfológii musí byť negatívna IHC
PR	Regresia merateľného ochorenia a žiadne nové postihnutie	≥50% pokles SPD u najviac 6 najväčších paketov, bez zväčšenia veľkosti iných LU a) ^{18}FDG-avídne alebo PET(+) pred liečbou: jedna alebo viac PET(+) v pôvodnej lokalite b) Variabilne ^{18}FDG-avídne, alebo PET(-): regresia v CT	≥50% pokles SPD všetkých ložísk (pre jedno ložisko pokles v najväčšom priečnom rozmere), bez zväčšenia veľkosti pečene alebo sleziny	Irelevantná ak pozitívna pred liečbou, potrebná špecifikácia celulárneho typu
SD	Nedosiahnutie CR/PR a nie je PD	a) ^{18}FDG-avídne, alebo PET(+) pred liečbou: PET(+) v pôvodných lokalitách, bez nových lézií v CT alebo PET b) Variabilne ^{18}FDG-avídne, alebo PET(-): bez zmeny veľkosti pôvodných lézií v CT		
RD/PD	Akákoľvek nová lézia alebo zväčšenie o ≥50% pôvodne postihnutej lokality voči nadiru	Nová lézia/e >1,5cm v ktorejkoľvek osi, ≥50% zväčšenie SPD viac než jednej LU, alebo ≥50% zväčšenie najdlhšieho rozmeru predtým identifikovanej LU >1cm v krátkej osi PET(+) lézie u ^{18}FDG-avídnych lymfómov, alebo PET(+) lézie pred liečbou	>50% zväčšenie SPD akejkoľvek pôvodnej lézie voči nadiru	Nové alebo rekurentné postihnutie

Skratky: CR, kompletná remisia; PR, parciálna remisia; SD, stabilizované ochorenie; RD/PD, relaps/progresia ochorenia; LU, lymfatická uzlina; PET(+), PET pozitívny; PET(-), PET negatívny; SPD, súčet druhých mocnín dvoch najväčších rozmerov; IHC, imunohistochémia.

DLHODOBÝ MONITORING PO UKONČENÍ LIEČBY

Použitie PET a PET/CT vyšetrení sa v dlhodobom monitoringu pacientov po ukončení liečby malígneho lymfómu nedoporučuje. Vyšetrovanie asymptomatických pacientov bez príznakov relapsu ochorenia by viedlo k zvýšenému záchytu falošne pozitívnych nálezov.

Realizácia PET vyšetrenia, falošne pozitívne a falošne negatívne nálezy

Medzinárodné doporučenia "International Harmonization Project" z roku 2007 štandardizujú aj spôsob indikácie vyšetrenia, metodiku jeho realizácie, vyhodnotenia a interpretácie (Ju-

weid a spol., JCO 2007). Aby sa minimalizovala možnosť falošne pozitívnych nálezov v dôsledku post-terapeutických zápalových zmien, PET vyšetrenie sa musí vykonať v odstupe minimálne štyroch týždňov od ukončenia posledného cyklu chemoterapie a dvanásť týždňov od rádioterapie. Kvalitatívne, vizuálne hodnotenie nálezov sa považuje za dostatočné, kvantifikácia alebo používanie semikvantitatívnej štandardnej hodnoty akumulácie („standard uptake value", SUV), nie je potrebné (tab. 3).

Tab. 3.: Definícia pozitívneho PET nálezu, podľa Juweid a spol., 2007.

Lokalita	Veľkosť	PET pozitívny nález
Reziduálne pakety LU	≥ 2cm	Akumulácia v lézii > mediastinálny krvný pool
	< 2cm	Akumulácia v lézii > okolité štruktúry (pozadie)
Nové intrapulmonálne lézie	≥ 1,5cm	Akumulácia v lézii > mediastinálny krvný pool
	< 1,5cm	Variabilná akumulácia, PET nevylúči ochorenie
Hepatálne a splenické lézie	≥ 1,5cm	Akumulácia v lézii ≥ okolitý parenchým
		Difúzne akumulácia sleziny > hepar
	< 1,5cm	Akumulácia v lézii > okolitý parenchým
Lézie v kostnej dreni		Fokálne alebo multifokálne zvýšená akumulácia

Tak ako každá diagnostická metóda má aj ^{18}FDG-PET a PET/CT svoje obmedzenia. Riziko falošne pozitívnych nálezov je pri zvýšenej akumulácii ^{18}FDG v infekčných ložiskách, v granulomatóznych léziach pri sarkoidóze a tuberkulóze, pri fokálnom hromadení v aktivovanom hnedom tuku a svaloch na podklade fyziologických stresových mechanizmov. Po chemoterapeutickej liečbe najmä u mladých pacientov dochádza k hyperplázii týmusu so zvýšenou akumuláciou ^{18}FDG, čo v prípade ak pôvodný lymfóm bol lokalizovaný v prednom mediastíne, môže viesť ako k nesprávne pozitívnym, tak aj negatívnym nálezom.
Príčinou falošne negatívnych nálezov môže byť malá veľkosť patologických lézií. Priestorové rozlíšenie v súčasnosti klinicky používaných PET a PET/CT tomografov je okolo 6mm, čo je limitujúcim faktorom zachytenia najmä drobných intrapulmonálnych a intrahepatálnych lézií. Pri hyperglykémii je akumulácia ^{18}FDG v malígnom tkanive veľmi nízka, pretože ide o kompetetívny dej s hromadením neaktívnej glukózy (podmienkou vyšetrenia diabetikov je hladina glykémie pod 10 mmol/l). Senzitivita PET na odhalenie patologického procesu je nižšia v tkanivách s fyziologicky vysokou akumuláciou ^{18}FDG (mozog, vylučovanie rádiofarmaka obličkami). Cytokíny stimulujúce granulocytové kolóny (GCSF) zvýšujú akumuláciu ^{18}FDG v aktivovanej kostnej dreni, čo môže znemožniť odhalenie jej malígnej infiltrácie.

VIII. NESKORÉ NÁSLEDKY PO LIEČBE LYMFÓMOV

Prvé práce poukazujúce na neskoré riziká protinádorovej liečby boli publikované pred takmer 20 rokmi. V ostatnom období údaje o neskorých následkoch pribúdajú.
Rôzne organizácie a odborné spoločnosti vypracovali viaceré odporúčania pre včasnú diagnostiku a monitorovanie potenciálnych neskorých následkov protinádorovej liečby podávanej v detstve.
Na Slovensku dosiaľ nebol vypracovaný jednotný program dlhodobej systematickej starostlivosti o bývalých detských a dospelých onkologických pacientov. Diskutuje sa, kto by mal byť koordinátorom dlhodobého sledovania pacientov po protinádorovej liečbe. V súčasnosti navrhuje plánované klinické sledovania neskorých následkov liečby onkológ, pričom sa zohľadňujú odporúčania jednotlivých špecialistov. V detských onkologických ambulanciách sa pacienti sledujú do ukončeného 18. roku života (resp. do 20.roku - po súhlase MZ). Prax ukazuje, že by bolo vhodné túto vekovú hranicu posunúť vyššie. Potom sa odovzdávajú do onkologických centier pre dospelých pacientov a súčasne všeobecným lekárom a lekárom - špecialistom.
Viacerí renomovaní onkológovia sa vo svete začínajú venovať aj dlhodobej starostlivosti o vyliečených onkologických pacientov, ktorí ochoreli v dospelosti. Na problémy dospelých onkologických pacientov po ukončení liečby sa začína dôslednejšie zameriavať aj American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a ďalšie odborné skupiny. Národné onkologické centrum v USA vytvorilo Oddelenie pre úspešne vyliečených dlhodobo prežívajúcich bývalých onkologických pacientov.
American Cancer Society Behavioral Research Center uskutočňuje v súčasnosti viaceré štúdie týkajúce sa dlhodobej kvality života dospelých onkologických pacientov.

NESKORÉ NÁSLEDKY PO CYTOSTATICKEJ LIEČBE LYMFÓMOV

CHEMOTERAPIA	NESKORÉ NÁSLEDKY
Antracyklínové antibiotiká	
Doxorubicín Daunorubicín Idarubicín Epirubicín	Kardiomyopatia Arytmie Subklinická dysfunkcia ľavej komory
	Sekundárna AML
Iné cytostatické antibiotiká	
Bleomycín	Pľúcna fibróza Intersticiálna pneumonitída ARDS
Alkylačné cytostatiká	
Mechloretamín Cyklofosfamid Ifosfamid Melfalan	Hypogonadizmus Infertilita Predčasná menopauza

Chlorambucil Lomustín Karmustín Busulfán Tiotepa Prokarbazín	
	Sekundárna AML Myelodysplastický syndróm Iné sekundárne malignity
Busulfán Karmustín Lomustín	Pľúcna fibróza
Cyklofosfamid	Sterilná hemoragická cystitída
Ifosfamid	Poruchy vyprázdňovania Fibróza močového mechúra Karcinóm močového mechúra
Ifosfamid	Renálna toxicita glomerulárna tubulárna tubulárna acidóza Fanconiho syndróm
Busulfán	Kardiotoxicita
	Katarakta
Platinové cytostatiká	
Cisplatina Karboplatina Oxaliplatina	Renálna toxicita (zriedkavá) glomerulárna tubulárna
	Ototoxicita Strata sluchu Tinitus Vertigo
	Periférna neuropatia
	Dyslipidémia
Antimetabolity	
Cytarabín	Neurokognitívny deficit
	Leukoencefalopatia
Merkaptopurín Tioguanín	Hepatálna dysfunkcia Venookluzívna choroba pečene

Metotrexát (i.v., p.o.)	Zmeny kostnej hmoty a denzity
	Renálna dysfunkcia
	Hepatálna dysfunkcia
Metotrexát (i.t.)	Neurokognitívny deficit:
	Leukoencefalopatia
Glukokortikoidy	
Prednizón Dexametazón	Zmeny kostnej hmoty a denzity
	Osteonekróza
	Katarakta
	Obezita
Vinka alkaloidy	
Vinkristín Vinblastín	Periférna neuropatia
	Kožné zmeny
Epipodofylotoxíny	
Etopozid Tenipozid	Sekundárna AML

Monitorovanie pacientov s rizikom kardiotoxicity po ukončení antracyklínovej liečby:
Pacienti po antracyklínovej liečbe majú byť celoživotne kardiologicky sledovaní, pričom frekvencia monitorovania závisí
- od kumulatívnej dávky antracyklínov (<300mg/m^2 raz za 2 roky, viac ako 300mg/m^2, raz do roka),
- veku v čase liečby (najviac rizikoví <18 r. a > 65 r.)
- prítomnosti ďalších rizikových faktorov (pohlavie, RT, spôsob podávania atď.).

Odporúča sa detailná anamnéza zameraná na kardiologické symptómy.
Na zisťovanie kardiologických abnormalít po ukončení antracyklínovej liečby sa najčastejšie používa klinické vyšetrenie a vyšetrenie pomocou štandardnej elektrokardiografie a echokardiografie. V rámci štandardného EKG vyšetrenia, ktoré je potrebné vykonať po ukončení liečby a neskôr podľa potreby, je dôležité sa zamerať aj na QTc interval (abnormálny u žien nad 470 ms, u mužov nad 450 ms).
EKG nie je pre diagnostiku antracyklínovej kardiomyopatie dostačujúce, má nízku senzitivitu aj špecificitu. Pre diagnostiku porúch rytmu je vhodné 24 hodinové EKG monitorovanie podľa Holtera, ktoré sa odporúča vykonávať podľa potreby, a to najmä u rizikových pacientov. Po antracyklínovej liečbe (a tiež po liečbe aj po liečbe cisplatinou, vinblastínom, vinkristínom, asparaginázou a tiež po RT na oblasť mozgu) sa odporúča vyšetrovať aj lipidický profil raz za 3-5 rokov. U obéznych pacientov sa kontroly odporúčajú raz za dva roky.Osobitnú pozornosť je potrebné venovať pacientom v súvislosti so situáciami zaťažujúcimi srdce – ako sú gravidita, celková anestézia, vírusová infekcia a ďalšími.
Endomyokardiálna biopsia, považovaná za zlatý štandard v diagnostike antracyklínovej kardiomyopatie, je invazívnou metódou a má viaceré obmedzenia.
Echokardiografia je najčastejšie používanou metódou v diagnostike antracyklínovej kardiotoxicity, napriek jej viacerým nevýhodám. Echokardiografické parametre môžu byť ovplyvnené viacerými

extrakardiálnymi faktormi (objemovou záťažou, dehydratáciou, anémiou, teplotou a ďalšími). Subklinická kardiomyopatia sa zisťuje u asymptomatických pacientov na základe znížených hodnôt ejekčnej frakcie alebo frakcionovaného skrátenia, ktoré sa používa u detí častejšie ako u dospelých. EF <50% a FS<29% sú patologické. Ďalsími sledovanými parametrami sú „afterload" a kontraktilita, rozmery dutín, stav perikardu a chlopní. Dopplerovske vyšetrenie sa zameriava na regionálnu kinetiku stien. TDI je senzitívna metóda na odhaľovanie porúch diastolickej relaxácie ĽK. Echokardiografické parametre pri detekcii neskorej kardiotoxicity sa odporúčajú overiť aspoň v dvoch meraniach, pričom odstup týchto meraní je najmenej 4 týždne. Vyšetrovanie kardiálnych troponínov a NP nepatrí u dospelých ani u detí k štandardným diagnostickým postupom pri odhaľovaní kardiotoxicity, avšak v rámci klinických štúdií sa potvrdzuje ich užitočnosť v predikcii rizika kardiálnej dysfunkcie, v detekcii akútnej toxicity u rizikových pacientov. Na použitie záťažových echokardiografických testov (bicyklové, farmakologické - dobutamínové) existujú kontroverzné názory. Doteraz publikované výsledky u pacientov po onkologickej liečbe sú rozporuplné, čo sa týka záťažových testov. Pre detailnejsie zobrazenie viability myokardu a chlopní je uzitočné MRI.
V súčasnosti sa v rámci klinických štúdií pri detekcii kardiotoxicity používa MUGA alebo ECHO.

Monitorovanie pacientov s rizikom pľúcnej toxicity:
Monitorovanie pacientov s rizikom pneumotoxicity po busulfáne (a tiež po rádioterapii na oblasť pľúc, po bleomycíne, karmustíne, lomustíne) zahŕňa každoročné sledovanie so zameraním na symptómy ako chronický kašeľ, dyspnoe pri námahe, v pokoji.
Vyšetrenie pľúcnych funkcií a tiež RTG je potrebné po ukončení liečby jedenkrát ročne najmä u rizikových a symptomatických pacientov. Pľúcne funkcie, najmä difúzna pľúcna kapacita pre CO (DLCO) po ukončení liečby sa majú monitorovať každých 6 mesiacov počas prvých dvoch rokov, neskôr v 3-5 ročných intervaloch. V prípade znížených hodnôt je potrebné indikovať vyšetrenie pomocou vysokorozlišovacej počítačovej tomografie (HRCT), ktoré je rozhodujúce pre diagnózu intersticiálnych a fibrotických zmien v pľúcach. Včasná diagnóza pľúcneho postihnutia je významná pre prognózu pacienta, v pokročilom štádiu sú prítomné fibrotické ireverzibilné zmeny. Po prechodnom znížení funkcie pľúc po liečbe sa následne zistila vo viacerých štúdiách úprava.

Monitorovanie pacientov s rizikom dysfunkcie semenníkov:
Posudzovanie dysfunkcie semenníkov po liečbe alkylačnými cytostatikami a tiež po rádioterapii (na kránium, panvu a oblasť testes) sa vykonáva ročne na základe anamnézy Hormonálna analýza gonadotropínov - luteinizačného hormónu a folikuly stimulačného hormónu (LH, FSH) a testosterónu sa odporúča vykonať vo veku 12 rokov a tiež u chlapcov s oneskorenou pubertou.
Ak sa nezistili abnormality v anamnéze ani pri fyzikálnom vyšetrení, tieto vyšetrenia sa opakujú v 1-2 ročných intervaloch až dosiahnutia sexuálnej zrelosti, u dospelých mužov na základe symptómov (strata libida, erektilná dysfunkcia).

Monitorovanie pacientiek s rizikom dysfunkcie vaječníkov:
Pre rozpoznanie ovariálnej dysfunkcie po alkylačných látkach (a tiež po rádioterapii na kraniospinálnu a gonadálnu oblasť) sú dôležité:
- klinické ukazovatele - vzhľad pacientky (zrelosť sekundárnych sexuálnych znakov),
- údaje o poruchách menštruačného cyklu (primárna či sekundárna amenorea, nepravidelnosti cyklu), o neschopnosti otehotnieť (po roku nechráneného pohlavného styku), prípadne o iných ťažkostiach.
- hladiny hormónov v krvi, dôležité sú najmä estradiol a gonadotropíny (hladiny LH a FSH sú vysoké pri častejšej primárnej hypofunkcii ovárií, nízke pri sekundárnej, t.j. centrálne podmienenej hypofunkcii).
- ultrazvukové vyšetrenie malej panvy
- pošvová cytológia – informuje o správnosti hormonálnej stimulácie

Klinické aj endokrinologické posudzovanie gonád u žien liečených po puberte vykonávať každoročne, u dievčat liečených pred pubertou podľa odporúčania detského endokrinológa.

Monitorovanie pacientov s rizikom katarakty:
U pacientov po liečbe busulfánom (a tiež po ožiarení ≥10 Gy) je potrebné každoročné vyšetrenie zraku a očného pozadia, v prípade potreby aj ďalšie oftalmologické sledovanie

Monitorovanie pacientov s rizikom neurotoxicity:
Neurologické vyšetrenia (po cisplatine aj po vinka alkaloidoch) je potrebné vykonávať každoročne do troch rokov po ukončení liečby. Ak symptómy pretrvávajú, je potrebné ich naďalej sledovať v ročných intervaloch.

Monitorovanie pacientov s rizikom neurokognitívneho deficitu:
Potenciálnym neurokognitívnym komplikáciám po metotrexáte (aj po rádioterapii na kránium) je potrebné venovať pozornosť na základe klinických prejavov a tiež pri prechode na jednotlivé stupne vzdelávania. Progres vo vzdelávaní, príp. odbornosti sa odporúča monitorovať každoročne do obdobia dospelosti.
Na diagnostické testovanie sa používajú inteligenčné testy, testy zamerané na vnímanie, pozornosť, myslenie, sluchovú a vizuálnu pamäť, percepčne kognitívne funkcie a ďalšie. Vyšetrenie pomocou CT a magnetickej rezonancie sa indikuje podľa klinického stavu.

Monitorovanie pacientov s rizikom ototoxicity:
Fyzikálne vyšetrenie po liečbe cisplatinou/karboplatinou (a tiež po rádioterapii na kránium) je potrebné v ročných intervaloch. Audiogram alebo evokované potenciály z mozgového kmeňa sa odporúčajú vykonávať po ukončení liečby, príp. podľa potreby. Vzhľadom na riziko progresívnej straty sluchu sa audiologické sledovania odporúčajú vykonávať počas viacerých rokov.

Monitorovanie pacientov s rizikom dentálnych abnormalít:
U bývalých onkologických pacientov sa po RT na oblasť hlavy a tiež po podávaní akéhokoľvek cytostatika odporúča pravidelná stomatologická kontrola každých 6-12 mesiacov, osobitnú poyornosť je potrebné venovať možnému vniku intraorálnych malignít.

Monitorovanie pacientov s rizikom hepatotoxicity:
Klinické vyšetrenie sa odporúča každoročne. Po ukončení potenciálne hepatotoxickej chemoterapie sa odporúča vyšetriť hladinu aminotransferáz (AST, ALT) a bilirubín v 1-3 ročných intervaloch. V prípade zistenia abnormalít v hladine transamináz a/alebo bilirubínu sú potrebné doplňujúce vyšetrenia – protrombínový čas, skríning vírusových hepatitíd, ultrazvukové vyšetrenie pečene a podľa kompletných nálezov sa má odporučiť ďalšie sledovania hepatológom alebo gastroenterológom. Skríning vírusových hepatitíd je potrebné vykonávať aj u bývalých pacientov, ktorí dostávali transfúzie krvi (najmä liečení pred r. 1992).

Monitorovanie pacientov s rizikom poškodenia kostí:
Pre sledovanie pacientov je dôležité presne poznať predchádzajúcu liečbu: lokalizáciu ožarovacích polí, dávky žiarenia, ožarovaciu techniku, chemoterapeutický postup, chirurgické zákroky.
Pri každoročnom klinickom vyšetrení je nutné:
- v anamnéze zisťovať prítomnosť obtiaží – bolesť, zhoršenie chôdze a pod.
- sledovať vznik prípadných asymetrií, deformít,
- pravidelne merať výšku, hmotnosť, výšku v sede a údaje zaznamenávať na rastovom diagrame,
- každý kĺb, ktorý bol zahrnutý do ožarovanej oblasti, porovnávať s kontralaterálnou stranou, vyšetriť aktívnu a pasívnu pohyblivosť.

Akékoľvek, i minimálne patologické nálezy sú indikáciou k ortopedickému vyšetreniu.

Zhodnotenie stavu kostnej hmoty a denzity pomocou kostnej denzitometrie je potrebné pri ukončení protinádorovej liečby zahŕňajúcej metotrexát, glukokortikoidy, RT na kránium alebo kosti. Kontrolné denzitometrické vyšetrenie sa vykonáva o rok, ďalšie kontroly a doplňujúce vyšetrenia podľa klinickej indikácie.

V diagnostike sa využívajú zobrazovacie metódy. Orientačný obraz poskytuje základné RTG vyšetrenie kostí. Jednou z najpresnejších metód merania kostnej hustoty je dvojfotónová kostná denzitometria (dual energy X-ray absorbtiometry-DEXA). Výsledok denzitometrického vyšetrenia sa vyjadruje termínom T-skóre, označujúcim počet štandardných odchyliek (SD) oproti priemernej denzite v skupine rovnakého pohlavia v období dosiahnutia maximálnej kostnej hustoty (vo veku 25-30 r.). U detí sa používa Z-skóre, ktorým vyjadrujeme počet SD od priemernej kostnej denzity zdravej populácie rovnakého pohlavia korigované k veku a hmotnosti.
Dôležitou súčasťou diagnostického postupu je vyšetrenie metabolizmu vápnika, príp. endokrinologické vyšetrenie.
V klinickom obraze avaskulárnej nekrózy kostí je v popredí bolesť, ktorá sa zvýrazňuje statickým zaťažením alebo ťahom svalov. Bolesť vedie k obmedzeniu hybnosti v rôznom rozsahu.
Zobrazovacie vyšetrenia: RTG - v prvých štádiách choroby nemusí byť RTG nález jednoznačný. Presnejšie výsledky poskytuje vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT). Najväčšiu výpovednú hodnotu má vyšetrenie nukleárnou magnetickou rezonanciou (MR), ktorá môže odhaliť chorobu už vo včasných štádiách.

Vybrané neskoré nepriaznivé následky rádioterapie (podľa Oeffingera KC a Hudsonovej MM, 2004, Children´s Oncology Group, 2006).

OBLASŤ OŽIARENIA	NESKORÉ NÁSLEDKY	RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU NESKORÝCH NÁSLEDKOV
Kránium		
	Obezita	Ženské pohlavie Kombinácia s glukokortikoidmi
	Neurokognitívny deficit	Ženské pohlavie Vek v čase liečby <3 roky Kombinácia s vysokodávkovaným metotrexátom, a cytarabínom, s dexametazónom
	Leukoencefalopatia	RT na kránium > 30 Gy Vek v čase liečby <2 roky
	Panhypopituitarizmus	RTna kránium > 40 Gy
	Nedostatok rastového hormónu	Ženské pohlavie RT na kránium ≥ 18Gy
	Nedostatok ACTH	RT na kránium > 30 Gy
	Epilepsia	
	NCMP/moya-moya syndróm	RT na kránium > 40 Gy
	Sekundárne nádory mozgu	Vek v čase liečby < 6 rokov
	Abnormality zubov	
	Katarakta	Kombinácia s glukokortikoidmi RT na kránium ≥ 20 Gy
	Neuropatie	
Krk a hrudník		
	Hypoplázia prsníka	Čas liečby pred pubertou
	Karcinóm prsníka	

Ochorenie srdca ICHS Infarkt myokardu Chlopňové chyby Ochorenie perikardu Arytmie Subklinická dysfunkcia ľavej komory Kardiomyopatia	≥ 40 Gy bez ANTR ≥ 30 Gy s ANTR Ženské pohlavie Dlhší interval po liečbe Vek < 5 rokov Pozitívna rodinná anamnéza dyslipidémie Fajčenie cigariet Kombinácia s inou kardiotoxickou liečbou Obezita
Poruchy štítnej žľazy Hypotyreoidizmus Hypertyreoidizmus Karcinóm štítnej žľazy	Ženské pohlavie
Pľúcne ochorenie Intersticiálna pneumonitída Reštriktívne ochorenie pľúc Obštrukčné ochorenie pľúc Karcinóm pľúc	Kombinácia s bleomycínom, busulfánom, karmustínom, lomustínom Fajčenie cigariet
Neuropatie	
Ezofagitída	
Oklúzie ciev	

Brucho a panva

Chronická enteritída, Obštrukcia čriev	
Fibróza/cirhóza pečene	RT > 20-30 Gy Kombinácia s MTX, 6-MP, tioguanínom, aktinomycínom Abúzus alkoholu
Nádory GITu	Chronická hepatitída B a C, RT ≥ 25 Gy
Ochorenia obličiek: nefritída insuficiencia	Kombinácia s karboplatinou, cisplatinou, nitrózoureou, metotrexátom, aminoglykozidmi, amfotericínom,imunosupresívami
Ochorenia močového mechúra: Fibróza Hemoragická cystitída Nádorové ochorenie	Kombinácia s cyklofosfamidom, ifosfamidom
Dysfunkcia gonád: Poškodenie vaječníkov	RT na ovária ≥10-20 Gy Kombinácia s cyklofosfamidom ≥200 mg/kg, vysokodávkovaným busulfánom
Poškodenie semenníkov	RT na testes ≥ 6 Gy Kombinácia s mechlóretamínom, prokarbazínom,cyklofosfamidom, ifosfamidom, chlorambucilom, nitrózoureou, melfalanom

Iné oblasti žiarenia

	Muskuloskeletálne zmeny Nádory kože: Bazocelulárny karcinóm Skvamózny karcinóm Melanóm Iné sekundárne malignity Poškodenie lymfatických uzlín

Celotelové ožiarenie

Vybrané neskoré nepriaznivé následky rádioterapie aplikovanej v liečbe lymfómov (podľa Oeffingera KC a Hudsonovej MM, 2004, Children´s Oncology Group, 2006).

OBLASŤ OŽIARENIA	NESKORÉ NÁSLEDKY	RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU NESKORÝCH NÁSLEDKOV
Kránium		
	Obezita	Ženské pohlavie Kombinácia s glukokortikoidmi
	Neurokognitívny deficit	Ženské pohlavie Vek v čase liečby <3 roky Kombinácia s vysokodávkovaným metotrexátom, a cytarabínom, s dexametazónom
	Leukoencefalopatia	RT na kránium ≥ 30 Gy Vek v čase liečby <2 roky
	Panhypopituitarizmus	RTna kránium > 40 Gy
	Nedostatok rastového hormónu	Ženské pohlavie RT na kránium ≥ 18Gy
	Nedostatok ACTH	RT na kránium > 30 Gy
	Epilepsia	
	NCMP/moya-moya syndróm	RT na kránium > 40 Gy
	Sekundárne nádory mozgu	Vek v čase liečby < 6 rokov
	Abnormality zubov	
	Katarakta	Kombinácia s glukokortikoidmi RT na kránium ≥ 20 Gy
	Neuropatie	
Krk a hrudník		
	Hypoplázia prsníka	Čas liečby pred pubertou
	Karcinóm prsníka	
	Ochorenie srdca ICHS Infarkt myokardu Chlopňové chyby Ochorenie perikardu Arytmie Subklinická dysfunkcia	> 40 Gy bez ANTR ≥ 30 Gy s ANTR Ženské pohlavie Dlhší interval po liečbe Vek < 5 rokov Pozitívna rodinná anamnéza dyslipidémie

	ľavej komory Kardiomyopatia	Fajčenie cigariet Kombinácia s inou kardiotoxickou liečbou Obezita
	Poruchy štítnej žľazy Hypotyreoidizmus Hypertyreoidizmus Karcinóm štítnej žľazy	Ženské pohlavie
	Pľúcne ochorenie Intersticiálna pneumonitída Reštriktívne ochorenie pľúc Obštrukčné ochorenie pľúc Karcinóm pľúc	Kombinácia s bleomycínom, busulfánom, karmustínom, lomustínom Fajčenie cigariet
	Neuropatie	
	Ezofagitída	
	Oklúzie ciev	
Brucho a panva		
	Chronická enteritída, Obštrukcia čriev	
	Fibróza/cirhóza pečene	RT > 20-30 Gy Kombinácia s MTX, 6-MP, tioguanínom, aktinomycínom Abúzus alkoholu
	Nádory GITu	Chronická hepatitída B a C, RT $\geq$ 25 Gy
	Ochorenia obličiek: nefritída insuficiencia	Kombinácia s karboplatinou, cisplatinou, nitrózoureou, metotrexátom, aminoglykozidmi, amfotericínom,imunosupresívami
	Ochorenia močového mechúra: Fibróza Hemoragická cystitída Nádorové ochorenie	Kombinácia s cyklofosfamidom, ifosfamidom
	Dysfunkcia gonád: Poškodenie vaječníkov	RT na ovária $\geq$10-20 Gy Kombinácia s cyklofosfamidom $\geq$200 mg/kg, vysokodávkovaným busulfánom
	Poškodenie semenníkov	RT na testes $\geq$ 6 Gy Kombinácia s mechlóretamínom, prokarbazínom,cyklofosfamidom, ifosfamidom, chlorambucilom, nitrózoureou, melfalanom
Iné oblasti žiarenia		
	Muskuloskeletálne zmeny Nádory kože: Bazocelulárny karcinóm	

Skvamózny karcinóm
Melanóm
Iné sekundárne malignity
Poškodenie lymfatických uzlín

Celotelové ožiarenie

Všetky horeuvedené následky

ACTH – adrenokortikotropín, ICHS – ischemická choroba srdca, NCMP – náhla cievna mozgová príhoda, RT – rádioterapia, GIT – gastrointestinálny trakt
(Tabuľka neposkytuje vyčerpávajúci prehľad všetkých neskorých následkov rádioterapie).

Monitorovanie pacientov s rizikom sekundárnych malignít
Po skončení liečby sa majú pacienti najmenej raz do roka vyšetriť u lekára, ktorý je oboznámený s ich kompletnou dokumentáciou.
Po rádioterapii sú dôležité údaje o bolesti v ožarovacom poli, krvácanie, bledosť, únavnosť, kašeľ, bolesti na hrudníku, hemoptýza, krv v stolici, obstipácia alebo tenezmy, hematúria, časté močenie, inkontinencia moču a ťažkosti s vyprázdňovaním, medzimenštruačné krvácanie.
U pacientiek po mediastinálnej rádioterapii, po ožiarení pľúc a po ožiarení technikou plášťového poľa je potrebné po puberte samovyšetrovanie prsníkov každý mesiac, klinické vyšetrenie prsníkov do veku 25 rokov je potrebné vykonať raz ročne a neskôr každých 6 mesiacov. Podľa odporúčaní COG (2006) a ďalších odporúčaní renomovaných odborníkov sa má ročné mamografické vyšetrenie u pacientiek po RT aplikovanej na hrudník v detskom a adolescentnom veku vykonávať po 25. roku života (alebo 8 rokov po ožarovaní – podľa toho, čo bolo neskôr). Viacerí odborníci považujú v premenopauzálnom období za vhodnejšie monitorovanie pomocou sonografie. Najväčšiu výpovednú hodnotu má magnetická rezonancia.
Okrem skríningového vyšetrenia prsníkov sa odporúča aj raz do roka fyzikálne vyšetrenie so zameraním na kožu a mäkké tkanivá v ožarovacom poli, na prítomnosť chronických kožných vredov, dýchacie šelesty, uzlíky v štítnej žľaze, semenníku, prostate.
Po celotelovom ožiarení a RT na brucho je vhodné RTG alebo iné vyšetrenie tráviaceho traktu. Skríning sa má začať v 35. roku života alebo 15 rokov po rádioterapii (pankolonoskopia každých 10 rokov, vyšetrenie dvojitým kontrastom každých 5 rokov, stolica na okultné krvácanie každý rok, flexibilná sigmoidoskopia každých 5 rokov). Po ožiarení malej panvy sa má robiť pravidelné gynekologické vyšetrenie so zameraním na krček maternice a cytologické vyšetrenie náteru zafarbeného podľa Papanicolaoua. Po RT aj po liečbe alkylačnými látkami sa má pri hematúrii urobiť cytologické vyšetrenie moču.
U všetkých pacientov po onkologickej liečbe sa má počas prvých 10 rokov po liečbe najmenej 1 – 2 razy do roka vyšetriť kompletný krvný obraz (počas 1-2 rokov po liečbe – každé 3 mesiace, 3-5 rokov po liečbe každých 6 mesiacov, viac ako 5 rokov po liečbe jedenkrátročne.) Pri makrocytóze a / alebo cytopénii sa má vyšetriť aj kostná dreň. K vyšetreniu kostnej drene sa má pristúpiť aj pri prvých klinických symptómoch ako bledosť, únava, bolesti kostí, petechie. Pri chronickej hepatitíde sa každý rok vyšetruje hladina alfafetoproteínu, pri cirhóze pečene sa robí sonografické vyšetrenie. U pacientov s poškodením pečene treba vyšetriť hladiny pečenových enzýmov. Iné skríningové vyšetrenia sa indikujú podľa individuálneho rizika a fyzikálneho nálezu.

Monitorovanie pacientov s rizikom poškodenia štítnej žľazy:
Symptomatológia porušenej funkcie štítnej žľazy obyčajne nebýva nápadná. Najmä pri hypotyreóze môžu príznaky buď úplne chýbať (latentná, kompenzovaná hypotyreóza), alebo sa chybne považujú za prirodzený dôsledok prekonanej vážnej choroby. Môže to byť zvýšená unaviteľnosť, svalová slabosť, pomalší rast, chýbanie iniciatívy- živosti, suchosť kože, obstipácia. Po poškodení štítnej žľazy u pacientov po prekonaní malignity je potrebné aktívne pátrať palpačne a tiež pravidelne sledovať hodnoty hormónov štítnej žľazy (TSH, T4, T3). Okrem hodnôt tyreoidálnych hormónov je užitočné sledovať tyreoglobulín, ktorý sa výrazne zvyšuje pri rozvoji karcinómu štítnej žľazy.

Veľmi dôležitým vyšetrením je ultrasonografia štítnej žľazy, pri ktorej sa často zisťuje hypoplázia žľazy, jej asymetria i prítomnosť uzlov, alebo drobných cystičiek, resp. rast karcinómu. Kontroly sa odporúčajú vykonávať každoročne. U pacientov s palpačnými nálezmi a klinickými symptómami sa odporúča okrem sonografie aj aspiračná biopsia tenkou ihlou alebo resekcia uzlíkov.

Monitorovanie pacientov s rizikom deficitu rastového hormónu:
Výška všetkých detí po protinádorovej liečbe by mala byť v období rastu sledovaná pravidelne v polročných intervaloch, u detí s rizikom nutnosti terapie rastovým hormónom v intervale 3-4 mesiacov. Pokiaľ je to možné, treba získať údaje o raste už z obdobia pred ochorením. Sleduje sa rýchlosť rastu, ako aj to či dieťa rastie podľa svojej pôvodnej rastovej línie. Aktuálna výška dieťaťa sa porovnáva s tzv. geneticky očakávanou výškou. Pokiaľ sa výška dieťaťa výrazne odchyľuje od očakávaného trendu, treba konzultovať detského endokrinológa, ktorý vyšetrí rastový hormón klasickými stimulačnými testami (v období do dvoch rokov po ukončení liečby). Pozornosť treba venovať aj poruche iných hormónov – gonadotropínov, tyreotropného hormónu (TSH), adrenokortikotropného hormónu (ACTH), prolaktínu, testosterónu, estradiolu.

IX. PRÍLOHY

PRÍLOHA Č. 1: VŠEOBECNÉ ZÁSADY ODBERU, ZASIELANIA A SPRACOVANIA MATERIÁLU PACIENTOV S ML 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 **histologickú a imunohistochemickú** (imunofenotypizačnú) **diagnostiku** ako conditio sine qua non diagnostiky ML podľa princípov klasifikácie SZO,

b./ fakultatívne:
b.1./ možnosť vyšetrenia nefixovaného tkaniva alebo buniek **aplikáciou metód molekulovej 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 hod. 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 krabičky tak, aby sa odtlačené bunky neznehodnotili. Výsek tkaniva použitý na odtlačky je vhodné následne transportným médiom (kultivačné médium/K3 EDTA) zaslať na vyšetrenie molekulovo-genetickou metódu (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 na 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-lymforpoliferácie, na dôkaz B- a T-líniových znakov, aberantnej expresie alebo expresie proliferačných antigénov a prognosticky, resp. prediktívne dôležitých znakov, a pod.

b.3./ **možnosť vyšetrenia fixovaného tkaniva aplikáciou metód molekulovej biológie**, napr.:
b.3.1./ pomocou in situ hybridizačných techník (napr. chromogénová in-situ hybridizácia –

ďalej CISH, alebo i-FISH),
b.3.2./ získania DNA z fixovaného tkaniva pre PCR, mutačné alebo i. 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* (ďalej 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) LU ako prvý krok diagnostického algoritmu,
- *pri lokalizovanej lymfadenomegálii* všeobecne je vhodné uprednostniť odber najväčšej LU (bloková dissekcia LU nie je na rozdiel od i. nádorov terapeuticky prínosná),
- *pri generalizovanej lymfadenopatii* dať prednosť odberu hlbokých axilárnych alebo cervikálnych LU, neodporúča sa indikovať extirpáciu:
  - malých a ľahko dostupných povrchových LU, ktoré obyčajne nie sú postihnuté, alebo bývajú postihnuté len ložiskove s prevahou nešpecifických reaktívnych zmien,
  - LU, ktoré bývajú často alterované predošlými chronickými fibrotizujúcimi zápalmi. Obzvlášť to platí pre inguinálne a zadné okcipitálne LU,
  - malých a povrchových „ľahko dostupných" LU – tie obyčajne nie sú postihnuté, alebo bývajú postihnuté len ložiskove.

V prípade malígneho lymfómu, ktorý postihuje *extranodálne tkanivo*, sa odber tohto tkaniva riadi všeobecne akceptovanými princípami podľa jednotlivých lokalizácií. Pri chirurgickom odbere je žiadúce odobranie aj lemu tkaniva okolo makroskopicky viditeľného nádoru a postihnutých regionálnych LU, pri endoskopickom odbere (napr. sliznice žalúdka, čreva, a pod.) je žiadúce odobranie dostatočného množstva 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" o minimálnej dĺžke 10-20 mm – valec nemá vykazovať známky zdrtenia, fragmentácie, alebo i. poškodenia.
Pri stagingovom vyšetrení biopsie KD je potrebný odber kostnej drene (a krvi) na genetické vyšetrenie.
1. skúmavka pre cytogenetické vyšetrenie a FISH (2 ml vzorky v skúmavke prepláchnutej heparínom)
2. skúmavka pre molekulovo-genetickú DNA diagnostiku (2 ml vzorky v skúmavke 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 rutínnemu 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 vyšetrovaného tkaniva s príslušnými preparátmi podľa možností 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 vyšetrení parafínového materiálu (napr. FISH) – vtedy bloky tkaniva ostávajú v konzultačnom pracovisku, čo je písomne zaznamenané aj v bioptickom konzultačnom náleze.

PRÍLOHA Č. 2: GENETICKÁ DIAGNOSTIKA MALÍGNYCH LYMFÓMOV

Podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO klasifikácia) z r. 2001 sa v diagnostike malígnych lymfómov (ML) uplatňuje tzv. multiparametrický prístup, t.j. diagnostika každého ML je tvorená komplexom informácií o morfológii, fenotype a genotype nádorovej bunky v korelácii s klinickými a laroratórnymi nálezmi.

Väčšina najčastejších typov ML, vykazuje aj špecifické diagnostické zmeny genotypu nádorovej bunky, zväčša v podobe špecifických chromozómových translokácií [napr. t(11;14) pri MCL, t(14;18) pri FL, t(11;18), resp. t(14;18) pri lymfómoch MALT typu, t(2;5) pri T-ALCL a pod.].

Tabuľka 1: Najčastejšie genetické markery u malígnych lymfómov:

GÉNY	*LOKUS*	*TYPY LYMFÓMOV*
14q32	prestavba génu pre ťažký reťazec *IgH*	B-bunkové neoplázie
2p11	prestavba génu pre ľahký reťazec *IgK*	B-bunkové neoplázie
t(11;14)(q13;q32)	*IgH/BCL-1*	Mantle cell lymfóm
t(14;18)(q32;q21)	*IgH /BCL-2*	Folikulárny lymfóm, Veľkobunkový B lymfóm
t(9;14)(p13;q32)	*PAX5/IgH*	Lymfoplasmatický lymfóm
t(11;18)(q21;q21) t(3;14)(p14;q32) t(1;14)(p22;q32), + 3	*API2/MLT* *FOXP1/IgH* *BCL10/IgH*	MALT (gastrický, pulmonálny) MALT (okulárny, adnexálny, štítnej žľazy) MALT (pulmonálny)
t(3;n)(q27;n), + 3	*BCL-6* translokácia	Veľkobunkový B-lymfóm,
		Folikulárny lymfóm
t(8;n)(q24;n)	*C-MYC* translokácia	Burkittov lymfóm
7q34	prestavba génov pre *TCRβ*	T-bunkové neoplázie
7q15	prestavba génov pre *TCRγ*	T-bunkové neoplázie
t(2;5)(p23;q35) t(2;n)(p23;n)	*NPM/ALK (80%)* *iné (20%)*	Anaplastický veľkobunkový lymfóm
i(7q)(q10)		Hepatosplenický T-bunkový lymfóm
+ 3, + 5, + X		Angioimunoblastický T-bunkový lymfóm

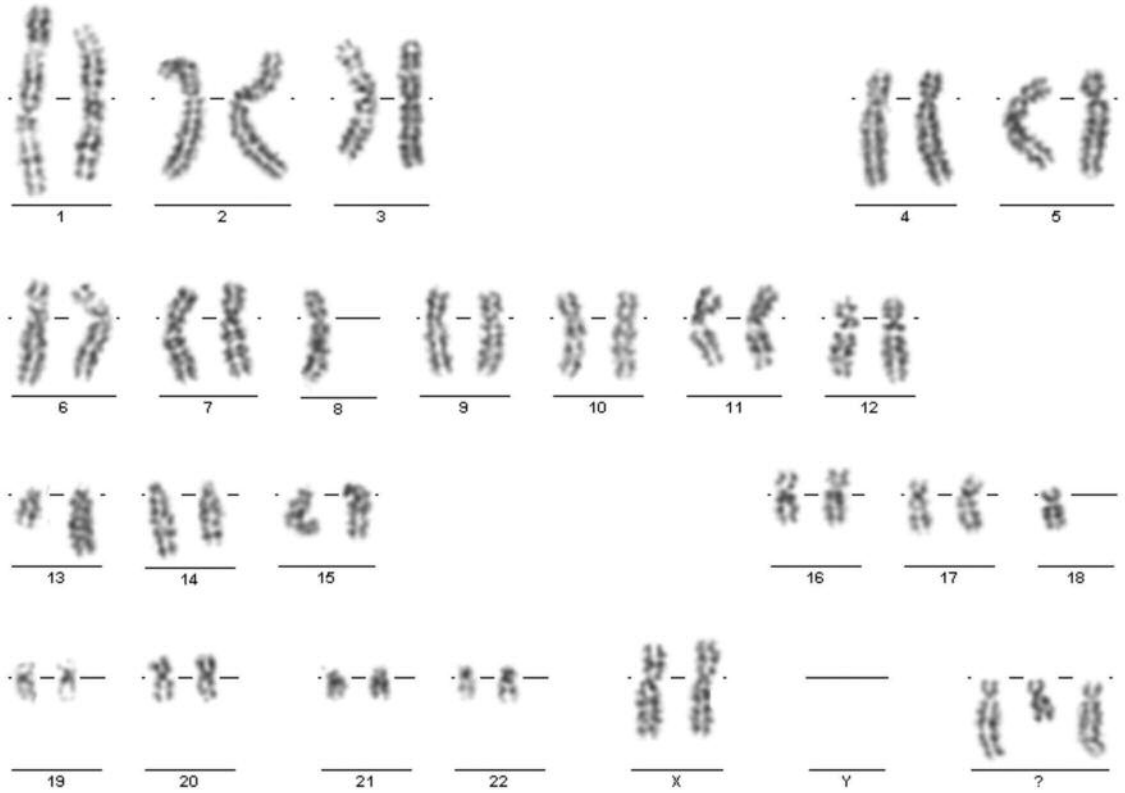
Klonovaním miesta zlomu u horeuvedených translokáciách (tabuľka 1) boli nielen objasnené

základné molekulárne mechanizmy, ale súčasne boli etablované aj metódy na ich vyšetrovanie.

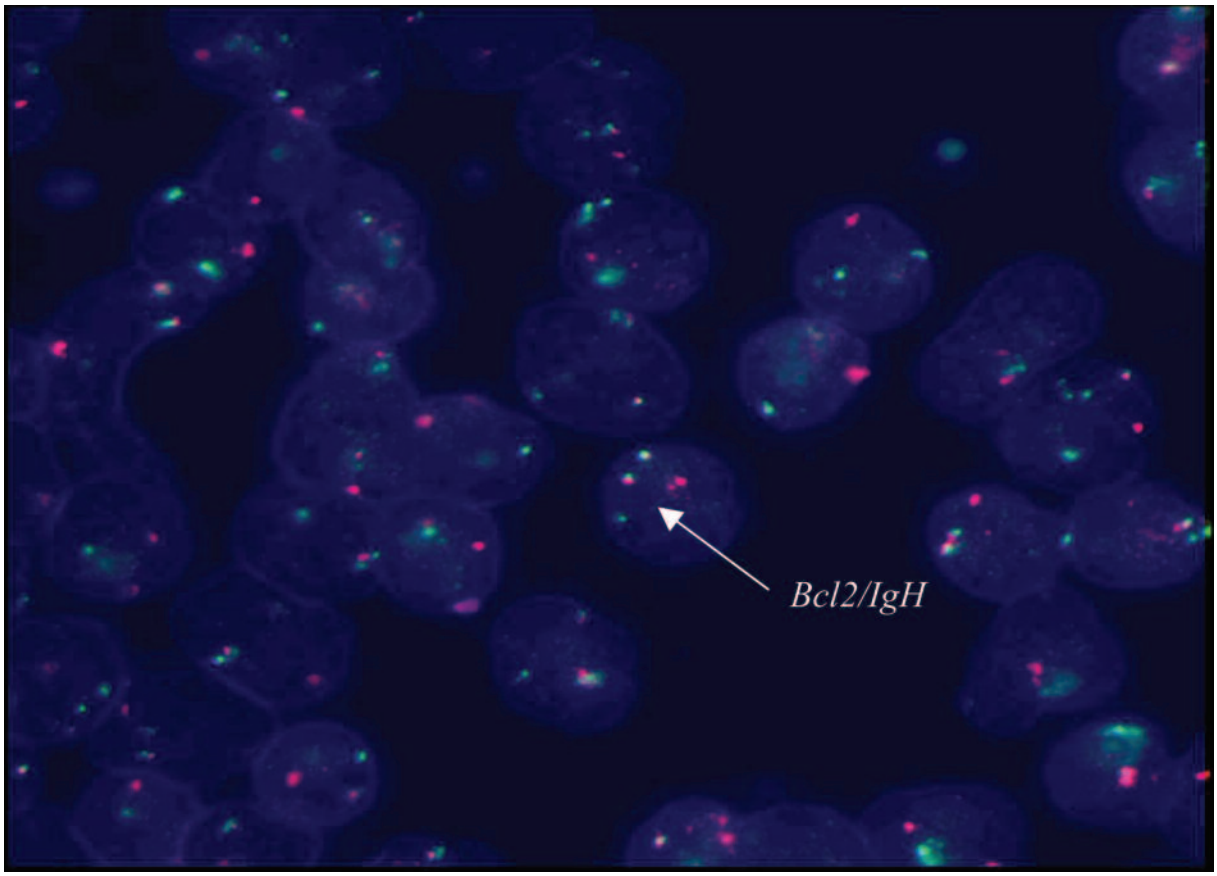
Medzi **najdôležitejšie vyšetrovacie metódy** patrí:

1. konvenčná a molekulová cytogenetika (FISH)
2. metóda molekulovej RNA/DNA genetiky

Konvenčná a molekulová cytogenetika predstavuje vyšetrenie karyotypu a FISH – flourescenčnej metódy in situ hybridizácie. Uvedené metódy identifikujú primárne a sekundárne chromozómové aberácie a rutinne sa využívajú pre diagnostiku a monitorovanie liečby jednotlivých non-Hodgkinových lymfómov. Obrázok 1 a 2 poukazujú na genetické zmeny jedného z najčastejších malígnych lymfómov – folikulového lymfómu.



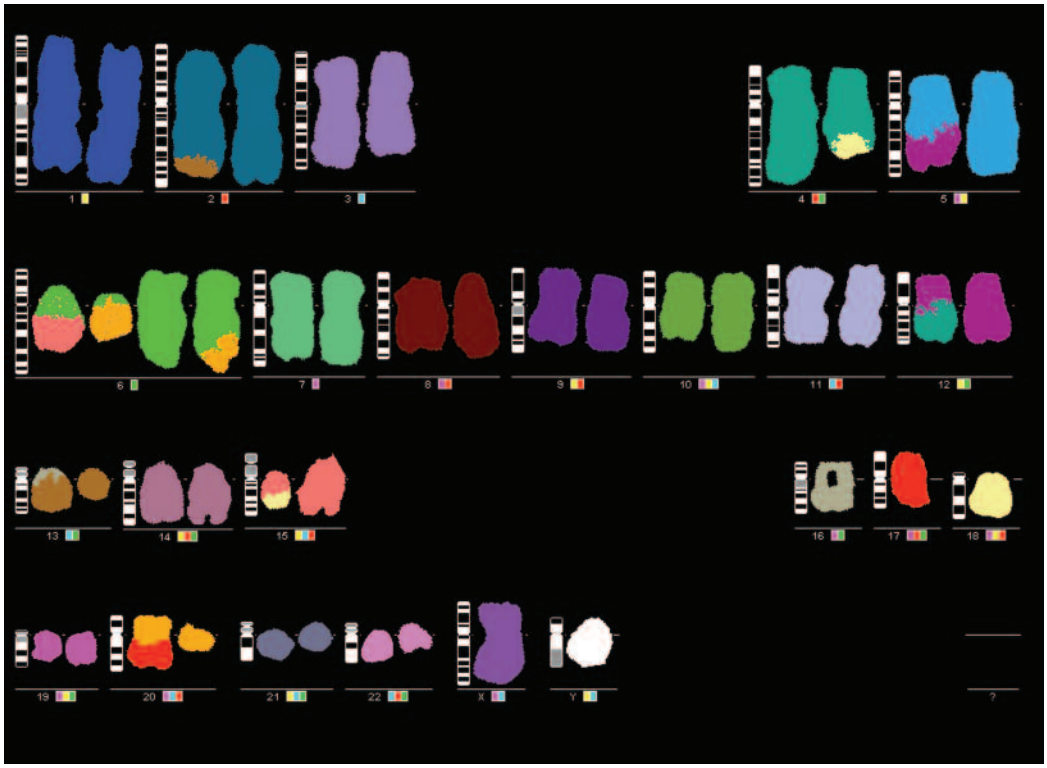
Obrázok 1: Karyotyp pacientky v pokročilom štádiu folikulového lymfómu 47,XX,?t(1;13)(p?36;q?14),-8,t(14;18)(q32;q21),-18,+mar1(D),+mar2(D),+mar3(G). Čiernou šípkou je označená primárna translokácia t(14;18) a sivou sekundárne chromozómové zmeny.



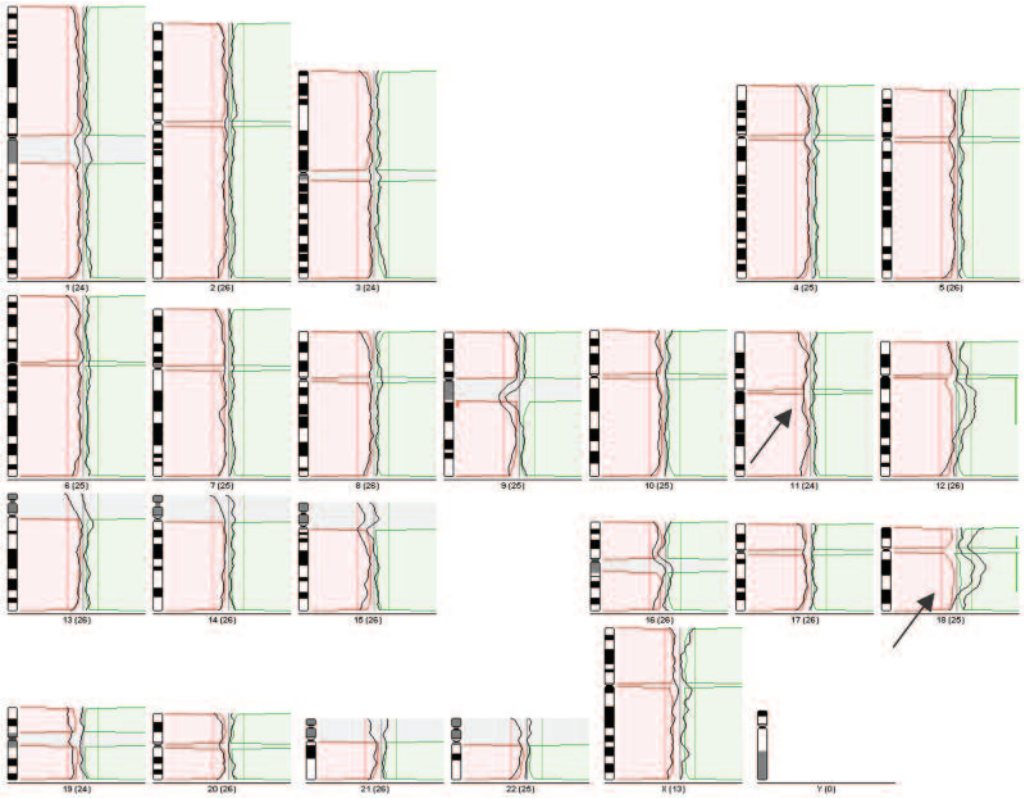
Obrázok 2: Vyšetrenie sondou *bcl2/IgH* metódou FISH u folikulového lymfómu.

Doplnkové cytogenetické vyšetrenie:

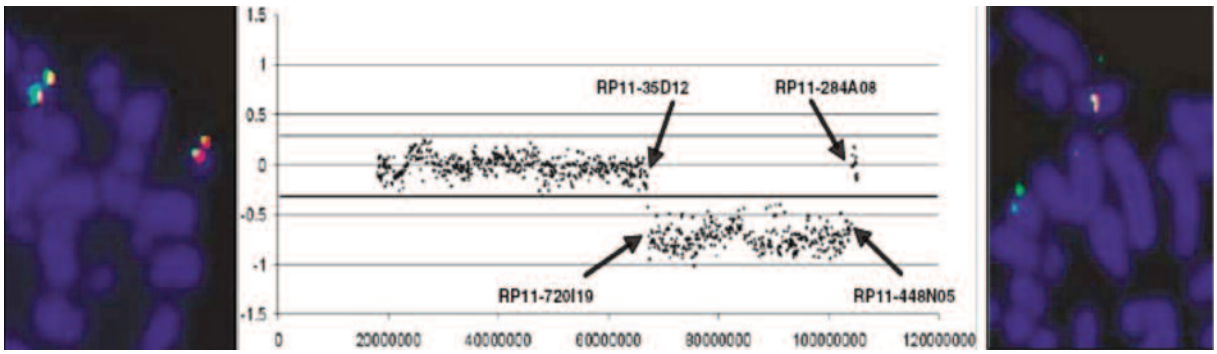
1. viacfarebnej FISH (mFISH) umožňuje rozpoznať mnohopočetné štruktúrne aberácie, predovšetkým výmenu genetického materiálu medzi chromozómami pri komplexnom karyotype.
2. metóda komparatívnej genomickej hybridizácie (CGH) identifikáciu nadbytočného alebo chýbajúceho genetického materiálu a to aj v mimoriadne komplikovaných karyotypoch tumoru. Nakoľko chromozómová CGH rezolúcia je limitovaná na 10 – 20 Mb, v súčasnosti sa využíva senzitívnejšia metóda ***array CGH.*** Táto používa namiesto metafázových chromozómov genomické BAC, P1 kozmidy alebo cDNA klony. Florescenčné racio na arrayovaných DNA elementoch realizujú lokus po lokuse meranie počtu DNA kopií variácií s jednoznačne vyššou mapovacou rezolúciou (obrázok 3, 4 a 5).



Obrázok 3: Vyšetrenie nešpecifického B-NHL metódou mFISH s upresnením komplexného karyotypu: 45,XY,der(2)t(2;13), der(4)t(4;18), der(5)t(5;12), der(6)t(6;15), +6, +6, der(6)t(6;20), der(6)t(6;20), der(12)t(12;4), der(13)t(13;16), del(13q), der(15)t(15;18), -16,-17,-18, der(20)t(20;17), del(20)



Obrázok 4: Vyšetrenie metódou CGH u pacientky s DLBCL a nálezom nadbytočného materiálu v oblasti 12q11.1-q21 a 18p11.2-q21



Obrázok 5: Metódou arrayCGH zistená u pacientov s CLL intersticiálna delécia del(14)(q24.1q32.33) s miestami zlomov, overená metódou FISH.

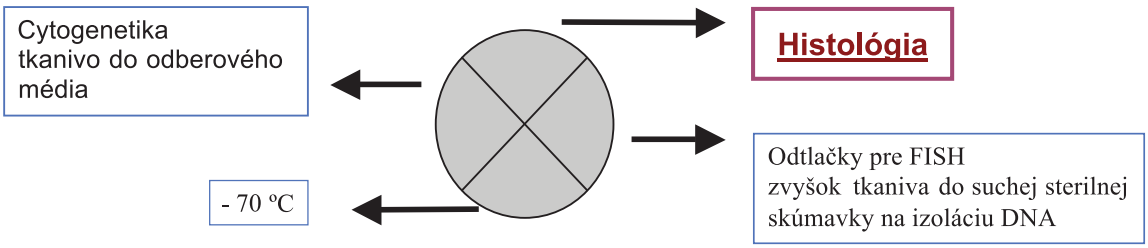
Špecifické chromozómové aberácie sa radia medzi primárne chromozómové aberácie a nachádzajú už vo včasných štádiách vývoja lymfómu a sú doplňované sekundárnymi aberáciami, ktoré vznikajú na základe klonovej evolúcie počas progresívnej tumorigenézy. Nález typických sekundárnych chromozómových aberácií umožňuje konkrétnu predstavu o procese malignizácie a klinickom priebehu. V protiklade k primárnym chromozómovým aberáciám sa ***sekundárne aberácie*** vyskytujú počas tumorovej progresie. Tieto na rozdiel od primárnych nie sú spravidla špecifické pre určitý podtyp malígnych lymfómov. Napriek tomu majú tieto sekundárne chromozómové aberácie dôležitý klinicko-prognostický význam (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Sekundárne chromozómové aberácie asociované s klinickými charakteristikami pri malígnych lymfómoch

Chromozómová aberácia	Biologická zmena
+ 7, + 12	Histologická transformácia nízko malígneho na vysoko malígny, skrátená doba prežívania
1p, 1q21-23, 6q, 17p	Histologická transformácia nízko malígneho na vysoko malígny, skrátená doba prežívania
1p32-36, 6q22-24, - 11	Infiltrácia kostnej drene
6q11-16	B-symptomatológia
3q21-25, 13q32	„Bulky disease“
14q22-24	Postihnutie sleziny
2p, 3p, 14	Postihnutie kože
del(6)(q23), + 11	Postihnutie meningov
11q	Gastrointestinálna infiltrácia

Kým primárne aberácie predstavujú najčastejšie translokácie, sekundárne aberácie sú charakteristické numerickými a štruktúrnymi aberáciami (delécie častí chromozómov obsahujúce zväčša dôležité tumorsupresorové gény). To platí predovšetkým pre inaktiváciu tumorsupresorového génu *p53*, ktorého delécia zabezpečuje transformáciu nízko malígneho lym-

fómu na vysoko malígny. Okrem toho sa dokázala priama súvislosť delécie *p53* génu so signifikantne horšou odpoveďou na terapiu purínovými analógmi a s horšou prognózou, teda skrátením doby prežívania pacienta. Delécia dlhého ramienka chromozómu 6 (6q), ktorá patrí medzi najčastejšie sekundárne chromozómové aberácie malígnych lymfómoch, je asociovaná s agresívnym priebehom choroby.
V novej klasifikácii SZO 2008 je diagnostika genetických aberácií non-Hodgkinových lymfómov integrálnou súčasťou diagnostického postupu pri jednotlivých lymfoproliferatívnych entitách. Súčasne genetická diagnostika slúži pre optimálnu liečbu pacienta za použitia moderných terapeutických režimov adaptovaných na riziko. Pri mnohých lymfómoch s veľmi podobnou morfológiou, napr. chronická lymfocytová leukémia (B-CLL) a plášťový lymfóm (MCL) ponúka často len genetická analýza s nálezom typickej translokácie t(11;14) šancu odlíšiť tieto dva lymfómy. Kým B-CLL prebieha u pacienta niekoľko rokov indolentne, má pacient s MCL len približne 2 – 3 ročný predpoklad prežitia a na základe včasnej diagnostiky je možná iniciácia liečby ako je vysoko dávková chemoterapia a transplantácia kostnej drene.
Onkologická genetika zohráva v úzkej spolupráci so špecializovanými pracoviskami patológie významnú úlohu v rozširovaní a rozvíjaní repertoáru diagnostiky s cieľom identifikovať markery pre včasnú diagnostiku a objasňovať molekulovú podstatu chorôb pre aplikáciu cielenej terapie. Na Slovensku sa zaoberá identifikáciou genetických markerov pre včasnú diagnostiku najmä Oddelenie lekárskej genetiky Národného onkologického ústavu v Bratislave a Ústav patologickej anatómie MFN a JLF UK v Martine, ktorý je v pozícii národného konzultačného centra bioptickej diagnostiky lymfómov.
Spracovanie materiálu tkaniva (uzliny), periférnej krvi a kostnej drene za účelom genetického vyšetrenia sa realizuje nasledovne:
Onkológ a chirurg zabezpečia **odber materiálu zväčšenej uzliny** (extirpáciu najväčšej uzliny), uloženie do suchej sterilnej skúmavky a dopravu na patologické oddelenie, kde sa uzlina alebo iné tkanivo nádoru exciduje podľa medzinárodne uznaných štandarných postupov. Časť s najväčším podielom tumorovej masy sa rozdelí na 4 výseky. Jeden výsek spracuje a vyšetrí histologicky a fenotypicky patológ, ďalší výsek sa použije na odtlačky tumorového tkaniva na podložné sklíčka za účelom vyšetrenia metódou FISH. Ten istý úsek sa vloží do suchej sterilnej skúmavky a transportuje sa do laboratória molekulárnej genetiky a použije na izoláciu RNA/DNA . Tretí výsek sa uloží do odberového (kultivačního) média a transportuje sa pri teplote 2-8 °C na miesto spracovania za účelom naloženia tkanivovej kultúry na kultiváciu buniek pre cytogenetické vyšetrenie. Ostatný výsek sa nechá zmraziť na teplotu –70°C a uschováva sa v dohodnutých miestach zainteresovaných pracovísk. Uskladní sa pre potreby doplňujúceho genetického vyšetrenia.



Odber kostnej drene sa realizuje tak, že sa odoberie 1. skúmavka pre cytogenetické a FISH vyšetrenie. Odoberá sa 6 ml kostnej krvi do heparinizovanej skúmavky. 2. skúmavka sa použije na molekulovo-genetické vyšetrenie a transportným médiom je roztok K3 EDTA. **Odber**

periférnej krvi sa deje analogicky.
Z praktického hľadiska je tok informácií v rámci komplexnej diagnostiky lymfómov (hematologickej, histologickej, imunologickej a genetickej) sťažený pre vzdialenosť medzi špecializovanými diagnostickými a klinickými pracoviskami v rámci Slovenska. Z tohto dôvodu sa vytvorila databáza pacientov s malígnym lymfómom ***Rolyweb***, ktorá slúži ako informačný systém s možnosťou archivácie dát a štatistického vyhodnocovania. Softwarový program zabezpečuje nie len rýchly prenos klinických ako aj diagnostických dát, ale sústavným zlepšením diagnostiky napomáha lekárom indikovať cielenú liečbu na mieru pacienta podľa biologických vlastností lymfómu.

PRÍLOHA Č. 3: VYBRANÉ ŠTÁDIOVACIE SYSTÉMY

CLL

ŠTÁDIOVACÍ SYSTÉM PODĽA RAI-A

ŠTÁDIUM		RIZIKO
0	lymfocytóza > 15 000/µl v PK, > 40% v KD	NÍZKE
I	štádium 0 + lymfadenopatia	INTERMEDIÁRNE
II	štádium 0, I so spleno, hepatomegáliou alebo oboma	INTERMEDIÁRNE
III	štádium 0-II + Hb < 110 g/l alebo Ht < 33%	VYSOKÉ
IV	štádium 0-III a Tr < 100 000/µl	VYSOKÉ

ŠTÁDIOVACÍ SYSTÉM PODĽA BINET-A

A	lymfocytóza > 15 000/ul v PK, > 40% v KD, bez anémie ale Tr-pénie, < 3 oblasti LU
B	štádium A + ≥ 3 oblasti LU, vrátane pečene alebo sleziny
C	anémia Hb< 110 g/l (muži), Hb< 100 g/l (ženy) alebo trombocytopénia < 100 000

Vysvetlivky: PK=periférna krv, KD=kostná dreň, Hb=hemoglobín, Ht=hematokrit, Tr=trombocyty

MALÍGNE LYMFÓMY

COTSWOLDSKÁ MODIFIKÁCIA ANN ARBOR STAGING SYSTÉMU
Systém určenia štádia je založený na tzv. Ann Arbor systéme s modifikáciami prijatými na medzinárodnom workshope v roku 1998. Staging laparotómia sa nevyžaduje.

- štádium I: postihnutie samostatného régia lymfatických uzlín (napr. krčných, axilárnych, inguinálnych, mediastinálnych) alebo lymfoidnej štruktúry (slezina, týmus, Waldeyerov oblúk) alebo jedného extranodálneho ložiska (I_E)
- štádium II: postihnutie dvoch alebo viacerých régií lymfatických uzlín alebo lymfoidných štruktúr na tej istej strane bránice (II), event. extranodálnych štruktúr a LU na tej istej strane bránice (II_E)
- štádium III: postihnutie régií lymfatických uzlín alebo lymfoidných štruktúr na oboch stranách bránice (III), ktoré môže byť sprevádzané lokálnym extranodálnym postihnutím (III_E)
- štádium IV: diseminované postihnutie jedného alebo viacerých extralymfatických orgánov alebo miest (s alebo bez postihnutia LU)

E-lokalizácia: lokalizované postihnutie extralymfatického tkaniva (priamym prerastaním z postihnutej LU alebo v blízkom anatomickom vzťahu s LU), často tiež definované ako také, ktoré je liečiteľné iradiáciou.

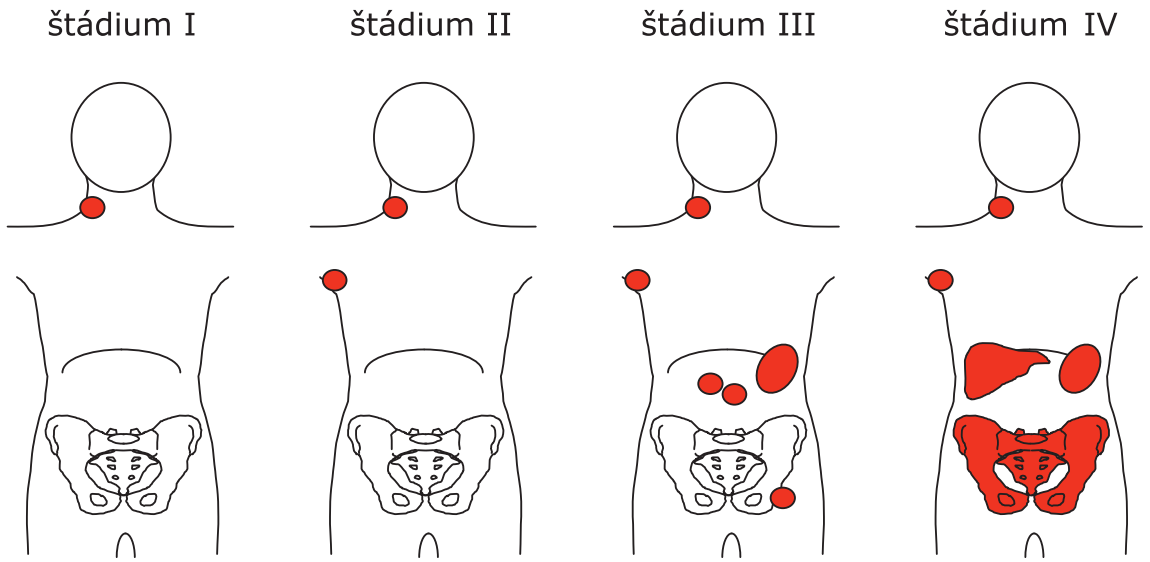
Celkové symptómy:
A = žiadne B symptómy
B = prítomnosť najmenej jedného z nasledujúcich:

1) nevysvetliteľná strata viac ako 10 % telesnej hmotnosti počas 6 mesiacov pred štádiovaním
2) opakujúce sa horúčky viac ako 38°C bez inej, vysvetliteľnej príčiny (infekcia,...)
3) opakujúce sa profúzne nočné potenie

„Bulky" masa:
postihnutie samostatnej LU alebo paketu LU, ktorého maximálny priemer je viac ako 10 cm maximálna šírka mediastinálneho tieňa na konvenčnej RTG snímke (PA) sa rovná alebo je väčšia ako 1/3 vnútorného transverzálneho priemeru hrudníka v úrovni Th5-6 (event. maximálneho transtorakálneho priemeru)

Postihnutie sleziny:
- jednoznačne palpovateľná splenomegália
- suspektná splenomegália (fyzikálnym vyšetrením) s rádiologickým potvrdením buď zväčšenia sleziny alebo viacpočetných fokálnych defektov, ktoré nemajú cystický ani vaskulárny charakter (len rádiologický dôkaz splenomegálie, ktorá nie je palpovateľná, je nedostatočný).

Postihnutie pečene: viacpočetné fokálne defekty nemajúce cystický ani vaskulárny charakter, diagnostikované najmenej dvomi zobrazovacími technikami. Fyzikálny nález hepatomegálie, event. s prítomnými abnormálnymi hepatálnymi testami je nedostatočný.
Postihnutie pľúc: rádiologický dôkaz postihnutia parenchýmu bez iného pravdepodobného vysvetlenia, najmä infekcie.
Postihnutie kostí: anamnéza bolestí alebo vzostupu sérovej alkalickej fosfatázy, podporená prítomnosťou patologických zmien na konvenčných RTG snímkach alebo iných zobrazovacích technikách.



I	Tumor lokalizovaný v žalúdku bez prerastania serózy - jedno primárne ložisko - mnohopočetné nesplývajúce ložiská
II	Tumor lokalizovaný v žalúdku bez prerastania serózy + postihnutie regionálnych LU - II1: lokálne LU- perigastrické LU - II2: vzdialené LI- paraaortálne, parakaválne LU
IIE	Prerastanie tumoru cez serózu, infiltrácia okolitých orgánov, tkanív (IIE, II1E, II2E) Perforácia, peritonitída pri perforácii
IV	Diseminované extranodálne/nodálne postihnutie Postihnutie žalúdka a súčasne postihnutie nadbráničných LU
A	Bez príznakov
B	Výrazné nočné potenie Teploty > 38°C Úbytok > 10% telesnej hmotnosti za posledných 6 mesiacov

PRÍLOHA Č. 4: 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 (aaIPI):

aaIPI (≤60 rokov):

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

RIZIKOVÁ SKUPINA	Počet rizikových faktorov
nízke riziko	0
nízke intermediárne	1
vysoké intermediárne	2
vysoké	3

Revidovaný IPI:
Hodnotia sa identické klinické ukazovatele, ako pri IPI. Podľa počtu prítomných negatívnych prognostických faktorov sú pacienti stratifikovaní do 3 skupín.

RIZIKOVÁ SKUPINA	Celkové prežívanie (4 roky)	Počet faktorov
nízke riziko	93 %	0
intermediárne riziko	79 %	1-2
vysoké riziko	57 %	3-5

2. FOLIKULOVÝ LYMFÓM

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

RIZIKOVÁ SKUPINA	Celkové 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 RF
2. SKORÉ ŠTÁDIÁ, INTERMEDIÁRNE RIZIKO: štádium I-II (nad bránicou), s ≥ 1 RF
3. POKROČILÉ ŠTÁDIÁ

RF (rizikové faktory):
- bulky mediastínum
- vek ≥ 50 rokov
- ↑FW (≥ 50, ak bez „B“ alebo ≥ 30, ak „B“ symptómy prítomné)

IPS (medzinárodné prognostické skóre):
- albumín < 40 g/l
- Hb < 105 g/l
- mužské pohlavie
- vek ≥ 45 rokov
- štádium IV (Ann Arbor)
- leukocytóza (≥ 15 000/mm^3)
- lymfocytopénia (< 600/mm^3 alebo < 8% leukocytov)

PRÍLOHA Č. 5: HODNOTENIE VÝKONNOSTNÉHO STAVU

Hodnotenie výkonnostného stavu podľa WHO/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Stupeň	Opis telesnej aktivity
0	plne aktívny, schopný vykonávať všetky činnosti ako v predchorobí
1	obmedzený vo fyzicky namáhavej aktivite, ale schopný vykonávať ľahšiu prácu
2	ambulantný a sebestačný, ale neschopný práce, viac ako 50% dennej doby trávi mimo lôžka
3	čiastočne sebestačný, pripútaný na lôžko viac ako 50% dennej doby
4	úplne nesebestačný, odkázaný na cudziu starostlivosť, pripútaný na lôžko
5	moribundný pacient

PRÍLOHA Č. 6: VYBRANÉ LIEČEBNÉ SCHÉMY

FLUDARABÍNOVÉ REŽIMY

Fludarabín monoterapia 28

Fludarabín	25mg/m^2	iv	D1-5
Fludarabín	40mg/m^2	po	D1-5

Fludarabin- kombinované režimy 28

Fludarabín	20mg/m^2	iv	D1-5
Cyklofosfamid	1000mg/m^2	iv	D1
Fludarabín	25mg/m^2	iv	D1-3
Cyklofosfamid	250mg/m^2	iv	D1-3
Fludarabín	30mg/m^2	iv	D1-3
Cyklofosfamid	300mg/m^2	iv	D1-3
Fludarabín	25mg/m^2	po	D1-5
Cyklofosfamid	150mg/m^2	po	D1-5
Fludarabín	25mg/m^2	po	D1-5
Cyklofosfamid	250mg/m^2	po	D1-3
Fludarabín	25mg/m^2	iv	D1-3
Mitoxantron	10mg/m^2	iv	D1
Fludarabín	25mg/m^2	iv	D1-5
Rituximab	375mg/m^2	iv	D1

Fludarabín	25mg/m^2	iv	D1-3
Mitoxantron	10mg/m^2	iv	D1
Dexametazon	20mg/m^2	iv, po	D1-4

Fludarabín	25mg/m^2	iv	D1-3
Cyklofosfamid	200mg/m^2	iv	D1-3
Mitoxantron	8mg/m^2	iv	D1
+/- Rituximab	375mg/m^2	iv	D0

> 65 rokov

Fludarabín	25mg/m^2, max 40mg	po	D1-4
Cyklofosfamid	150mg/m^2	po	D1-4

Fludarabín	20mg/m^2	iv	D1-3
Cyklofosfamid	150mg/m^2	iv	D1-3

Dávka rituximabu v FCR režime pri CLL
Rituximab 375mg/m^2
Cyklus1 Rituximab 500mg/m^2
Cyklus 2-5 Odporúčané profylaktické opatrenia pri liečbe fludarabínom

Sulfametoxazol/trimetoprim á 480 mg 2x1/ Po-St-Pia
Valacyklovir 2x500 mg (alebo acyklovir)
ožiarené krvné deriváty
po; perorálne, iv; intravenózne, Po-St-Pia; podávanie pondelok-streda-piatok

NON-HODGKINOVE LYMFÓMY: AMBULANTNÉ (JEDNODŇOVÉ) REŽIMY

R-CHOP 21

Cyklofosfamid	750 mg/m^2	iv	D1
Vinkristín	1,4 mg/m^2	iv	D1
Doxorubicín	50 mg/m^2	iv	D1
Prednizon	100 mg/d	po	D1-5
Rituximab	375 mg/m^2	iv	D1

CHOEP 21

Cyklofosfamid	750 mg/m^2	iv	D1
Vinkristín	1,4 mg/m^2	iv	D1
Doxorubicín	50 mg/m^2	iv	D1
Etopozid	100 mg/ m^2	iv	D3-5
Prednizon	100 mg/d	po	D1-5

CNOP 21

Cyklofosfamid	750 mg/m^2	iv	D1
Vinkristín	1,4 mg/m^2	iv	D1
Mitoxantron	12 mg/m^2	iv	D1
Prednizon	100 mg/d	po	D1-5

COPP 28

Cyklofosfamid	600 mg/m^2	iv	D1+8
Vinkristín	1,4 mg/m^2	iv	D1+8
Prokarbazín	100 mg/m^2	po	D1-14
Prednizon	40 mg/m^2	po	D1-14

CVP 21

Cyklofosfamid	750 mg/m^2	iv	D1
Vinkristín	1,4 mg/m^2	iv	D1
Prednizon	40 mg/m^2	po	D1-5

MACOP-B

Metotrexát	400mg/m^2	iv/ 4hod	T2,6,10
Doxorubicín	50mg/m^2	iv	T1,3,5,7,9,11
Cyklofosfamid	350mg/m^2	iv	T1,3,5,7,9,11
Vikristín	1,4mg/m^2	iv	T2,4,6,8,10,12
Bleomycín	10mg/m^2		T4,8,12
Prednizon	75mg/d	po	T1-10 s následným postupným vysadením
Ca leukovorín	30mg	iv/ á6hod	36 hod po začiatku podania MTX

Odporúčané profylaktické opatrenia:
Sulfametoxazol/trimetoprim á480mg 2x1/ Po-St-Pia,
CNS profylaxia, pri IPI >3, infiltrácii testes,
KD, prínosových dutín T2,6,10

po; perorálne, iv; intravenózne, Po-St-Pia; podávanie pondelok-streda-piatok, MTX; metotrexát, CNS; centrálny nervový systém, IPI; intenational prognostic index, KD; kostná dreň, T; týždeň

NON-HODGKINOVE LYMFÓMY: VIACDŇOVÉ REŽIMY

DHAP 21-28

Cisplatina	100mg/m^2	iv/ 24hod	D1
ARA-C	2g/m^2	iv/ á 12 hod	D2
Dexametazon	40mg/d	iv, po	D1-4

< 65 rokov

Cisplatina	75mg/m^2	iv/ 24hod	D1
ARA-C	1g/m^2	iv/ á 12 hod	D2
Dexametazon	20-40mg/d	iv, po	D1-4

> 65 rokov

CAD 21-28

Karboplatina	300mg/m^2	iv/ 2 hod	D1
ARA-C	500mg/m^2	iv/ 24 hod	D2+3
Dexametazon	40mg/d	iv, po	D1-4

< 60 rokov

Karboplatina	300mg/m^2	iv / 2 hod	D1

ARA-C	300mg/m^2	iv/ 24 hod	D2+3
Dexametazon	20mg/d	iv, po	D1-4

> 65 rokov

Mini- BEAM (1) 21-28

BCNU	60mg/m^2	iv	D1
Melfalan	30mg/m^2	iv	D2
ARA-C	800mg/m^2	iv	D3
Etopozid	300mg/m^2	iv	D3

Mini- BEAM (2) 21-28

BCNU	60mg/m^2	iv	D1
ARA-C	100mg/m^2	iv/ á12hod	D2-5
Etopozid	75mg/m^2	iv	D2-5
Melfalan	30mg/m^2	iv	D6

Dexa- BEAM 21-28

Dexametazon	3x8mg/d	iv, po	D1-10
BCNU	60mg/m^2	iv	D2
Melfalan	30mg/m^2	iv	D3
Etopozid	75mg-150/m^2	iv	D4-7
ARA-C	100mg/m^2	iv/ á 12 hod	D4-7

ICE (1) 21

Etopozid	100mg/m^2	iv	D1-3
Karboplatina	400mg/m^2	iv	D1
Ifosfamid	1,2g/m^2	iv	D1-5
Mesna	20% z dávky Ifosfamidu, pred Ifo, 4 a 8 hod po Ifo		

ICE (2) 21

Etopozid	100mg/m^2	iv	D1-3
Karboplatina	AUC= 5		
Max 800mg	iv	D2	
Ifosfamid	5g/m^2	iv/ 24 hod	D2
Mesna	20% z dávky Ifosfamidu pred Ifo, 4, 8 hod po Ifo		

MINE 21-29

Mitoxantron	10mg/m^2	iv	D1
Ifosfamid	1,5g/m^2	iv	D1-3
Etopozid	80mg/m^2	iv	D1-3
Mesna	20% z dávky Ifosfamidu, pred Ifo, 4 a 8 hod po Ifo		

MITOXANTRON +ARA-C 22-29

Mitoxantron	10mg/m^2	iv	D2,3
ARA-C	1g/m^2	iv/ á12hod	D1,2

IAVP-16 21

Ifosfamid	1g/m^2	iv	D1-5
ARA-C	200mg/m^2	iv	D1+2
Etopozid	100mg/m^2	iv	D1-3
< 65 rokov			
Ifosfamid	1g/m^2	iv	D1-4
ARA-C	150mg/m^2	iv	D1+2
Etopozid	75mg/m^2	iv	D1-3
> 65 rokov			
Mesna	20% z dávky Ifosfamidu pred Ifo, 4, 8 hod po Ifo		

IMED 21- 29

Ifosfamid	1g/m^2	iv	D1-5
Etopozid	100mg/m^2	iv	D1-3
Metotrexát	30mg/m^2	iv	D3+10
Dexametazon	40mg/d	iv, po	D1-5
Mesna	20% z dávky Ifosfamidu pred Ifo, 4, 8 hod po Ifo		

ESHAP 28

Etopozid	40mg/m^2	iv	D1-4
Solumedrol	500mg/m^2	iv	D1-5
AraC	2g/m^2	iv/ 2 hod	D5
Cisplatina	25mg/m^2	iv/ 24hod	D1-4

Hyper CVAD

Cyklus A 21

Cyklofosfamid	300mg/m^2	iv/ á12hod	D1-3
Doxorubicín	50mg/m^2	iv/ 24hod	D4
Vincristín	2mg/m^2	iv	D4+11
Dexametazon	40mg/d	iv, po	D1-4, 11-14

Cyklus B 21

Metotrexát	200mg/m^2	iv/ 2hod	D1
Metotrexát	800mg/m^2	iv/ 22hod	D1
Ca leukovorín	25mg/m^2 á6hod	iv, 12hod po ukončení podávania MTX	
ARA-C	3000mg/m^2	iv/ á12hod	D2+3
ARA C/**>65rokov**	1000mg/m^2	iv/ á12hod	D2+3

Hydratácia a alkalizácia počas liečby metotrexátom

REŽIMY PRE HODGKINOVE LYMFÓMY

ABVD 28

Doxorubicín	25 mg/m^2	iv	D1+15
Bleomycín	10 mg/m^2	iv	D1+15
Vinblastín	6 mg/m^2	iv	D1+15
Dakarbazín	375 mg/m^2	iv	D1+15

EBVD 21

Epirubicin	75 mg/m^2	iv	D1
Bleomycín	10 mg/m^2	iv	D1
Vinblastín	6 mg/m^2	iv	D1
Prednizon	40 mg/m^2	po	D1-5

BEACOPP esc 21

Bleomycín	10 mg/m^2	iv	D8
Etopozid	200 mg/m^2	iv	D1-3
Doxorubicín	35 mg/m^2	iv	D1
Cyklofosfamid	1250 mg/m^2	iv	D1
Vinkristín	1,4mg/m^2	iv	D8
Prokarbazín	100mg/m^2	po	D1-7
Prednizon	40mg/m^2	po	D1-14
G-CSF		s.c.	od D8

BEACOPP baseline 21

Bleomycín	10 mg/m^2	iv	D8
Etopozid	100 mg/m^2	iv	D1-3
Doxorubicín	25 mg/m^2	iv	D1
Cyklofosfamid	650 mg/m^2	iv	D1
Vinkristín	1,4mg/m^2	iv	D8
Prokarbazín	100mg/m^2	po	D1-7
Prednizon	40mg/m^2	po	D1-14

EBVP 21

Epirubicín	70 mg/m^2	iv	D1
Bleomycín	10 mg/m^2	iv	D1
Vinblastín	6 mg/m^2	iv	D1
Prednizon	40mg/m^2	iv	D1-5

HYBRID- NOÚ 28

CCNU	40mg/m^2	po	D1
Vinkristín	1,4mg/m^2	iv	D1
Prokarbazín	100mg/m^2	po	D1-7
Prednizone	40mg/m^2	po	D1-14
Doxorubicín	35mg/m^2	iv	D8
Bleomycín	10mg/m^2	iv	D8
Vinblastín	6mg/m^2	iv	D8

IGEV 21

Ifosfamid	2g/ m^2	iv	D1-4

Gemcitabín	800mg/m^2	iv	D1+4
Vinorelbín	20mg/m^2	iv	D1
Prednizon	100mg	po	D1-4
Mesna	20% z dávky Ifosfamidu pred Ifo, 4, 8 hod po Ifo		

GCP 21

Gemcitabín	1000mg/m^2	iv	D1+8
Cisplatina	75mg/m^2	iv/ 3hod	D1
Dexametazon	40mg/m^2	iv, po	D1-4

EVA 28

Etopozid	100mg/m^2	iv	D1-3
Doxorubicín	50mg/m^2	iv	D1
Vinblastín	6mg/m^2	iv	D1

PVAG 21

Prednizon	40mg/m^2	po	D1-5
Vinblastín	6mg/m^2	iv	D1
Doxorubicín	50mg/m^2	iv	D1
Gemcitabín	1000mg/m^2	iv	D1

PRÍLOHA Č.7: HODNOTENIE LIEČEBNEJ ODPOVEDE

KRITÉRIÁ HODNOTENIA LIEČEBNEJ ODPOVEDE BEZ PET (Cheson BD, 1999)

Kategória odpovede	Fyzikálny nález	Lymfatické uzliny	Masy lymfatických uzlín	Kostná dreň
CR	normálny	normálny	normálny	normálna
CRu	normálny	normálny	normálny	neurčitá
	normálny	normálny	≥75% zmenšenie	normálna alebo neurčitá
PR	normálny	normálny	normálny	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: CR= kompletná remisia, CRu= nepotvrdená kompletná remisia, PR=parciálna remisia

REVIDOVANÉ KRITÉRIÁ HODNOTENIA LIEČEBNEJ ODPOVEDE S PET (Cheson BD, 2007)

Odporúčané používať pri hodnotení liečebnej odpovede pacientov s DLBCL a HL

Odpoveď	Definícia	Pakety lymfatických uzlín	Slezina, pečeň	Kostná dreň
CR	Vymiznutie všetkých prejavov ochorenia	a) ^{18}FDG-avídne, alebo PET(+) pred liečbou: masy akejkoľvek veľkosti ak sú PET(-) b) Variabilne ^{18}FDG-avídne, alebo PET(-): regresia na normálnu veľkosť v CT	Palpačne nehmatné, vymiznutie ložiskových zmien	Vymiznutie infiltrácie; pri neurčitej morfológii musí byť negatívna IHC
PR	Regresia merateľného ochorenia a žiadne nové postihnutie	≥50% pokles SPD u najviac 6 najväčších paketov, bez zväčšenia veľkosti iných LU a) ^{18}FDG-avídne alebo PET(+) pred liečbou: jedna alebo viac PET(+) v pôvodnej lokalite b) Variabilne ^{18}FDG-avídne, alebo PET(-): regresia v CT	≥50% pokles SPD všetkých ložísk (pre jedno ložisko pokles v najväčšom priečnom rozmere), bez zväčšenia veľkosti pečene alebo sleziny	Irelevantná ak pozitívna pred liečbou, potrebná špecifikácia celulárneho typu
SD	Nedosiahnutie CR/PR a nie je PD	a) ^{18}FDG-avídne, alebo PET(+) pred liečbou: PET(+) v pôvodných lokalitách, bez nových lézií v CT alebo PET b) Variabilne ^{18}FDG-avídne, alebo PET(-): bez zmeny veľkosti pôvodných lézií v CT		
RD/PD	Akákoľvek nová lézia alebo zväčšenie o ≥50% pôvodne postihnutej lokality voči nadiru	Nová lézia/e >1,5cm v ktorejkoľvek osi, ≥50% zväčšenie SPD viac než jednej LU, alebo ≥50% zväčšenie najdlhšieho rozmeru predtým identifikovanej LU >1cm v krátkej osi PET(+) lézie u ^{18}FDG-avídnych lymfómov, alebo PET(+) lézie pred liečbou	>50% zväčšenie SPD akejkoľvek pôvodnej lézie voči nadiru	Nové alebo rekurentné postihnutie

Skratky: CR, kompletná remisia; PR, parciálna remisia; SD, stabilizované ochorenie; RD/PD, relaps/progresia ochorenia; LU, lymfatická uzlina; PET(+), PET pozitívny; PET(-), PET negatívny; SPD, súčet druhých mocnín dvoch najväčších rozmerov; IHC, imunohistochémia.

PRÍLOHA Č. 8: 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), mediastínum (vrátane obojstranných hilových oblastí), axila, (vrátane supraklavikulárnych a infraklavikulárnych lymfatických uzlín), slezina, paraaortálne lymfatické uzliny a ingvinálne 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 zobraziť 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 definovanéa plánované dvojdimenzionálne na simulátori, 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 procesus mastoideus a brady
Dolný okraj: 2 cm pod dolným okrajom klavikuly
Laterálny okraj: po vojkajšiu tretinu klavikuly
Mediálny okraj:
1. Ak supraklavikulárne uzliny nie sú postihnuté, okraj sa má nachádzať na ipsilaterálnych transverzálnych výbežkoch
2. Ak supraklavikulárne uzliny sú postihnuté, okraj musí byť umiestnený na kontralaterálnych transverzálnych 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. Mediastínum
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 l,5 cm okrajom.
Oblasť hilov:
Má mať 1 cm okraj, v prípade pôvodného postihnutia okraj má byť 1,5 cm.

IV. Mediastínum 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 obasť 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 transverzálne 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 1,5 cm okrajom.

VII. Abdomen (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 transverzálnych výbežkov a aspoň 2 cm za pôvodný objem

VIII. Ingvinálna, 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 chemo s CR: 30 Gy
Po úvodnej chemo s PR: 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: