**134 NEHODGKINSKÉ MALIGNÍ LYMFOMY**

různorodá skupina chorob

od Hodgkinova lymfomu se odlišují klinickým průběhem, biologickým chováním a histogenetickým původem

onemocnění staršího věku (60-65let)

incidence stoupá (zejména s nárůstem incidence AIDS)

etiologie

 imunosuprese- HIV infekce

 EBV 🡪 burkittův lymfom, HTLV-1 🡪T-leukémie, HCV, HHV-8

 H. pylori, Borrelia burgdorferi

 vrozené imunodeficience (až 10 000x vyšší riziko vzniku)

 autoimunitně podmíněné poruchy- celiakie, thyreoditis

 herbicidy, pesticidy

 cytostatika, radioterapie

význam má asi také aktivace onkogenních virů

*patogeneze*

 vznikají neoplastickou transformaci imunokompetentních buněk (lymfocytů) na různých etážích jejich postupného vyzrávání

 nádorově transformovaná buňka → klonální expanze, zachovává si funkční i migrační charakteristiky svých normálních protějšků

 NHL se mohou vyskytovat i mimo lymfatickou tkáň (→ **extranodální** NHL)

 zvláštní forma extranodálních NHL – lymfomy vycházející z lymfatické tkáně sliznic – **maltomy**

 příčina maligní transformace není zcela jasná

 chromozomální translokace – nejčastěji t(14;18) → dysregulace exprese proteinu bcl-2 (inhibuje apoptózu patologického klonu lymfocytů)

klinický obraz:

 velmi rozmanité klinické projevy

 postihuje hlavně LU, ale může se vyskytovat v kterémkoli orgánu

 🡪 dělení: primárně nodální

 primárně extranodální

 většinou asymptomatičtí

 zvětšení LU může vést k utlačení určitých orgánů 🡪 projevy (syndrom horní duté žíly, dyspepsie, břišní dyskomfort, průjmy až ileus, ..)

 celkové příznaky: febrilie, nechutenství, úbytek na váze, noční poty, únava

 nespecifické příznaky- únava, slabost

 B- symptomatologie- horečky nad 38°C, váhový úbytek o více než 10% během 6 měsíců, noční poty

diagnostika- imunohistologické vyšetření reprezentativního vzorku nádorové tkáně- většinou uzlina

 průtoková cytometrie

klasifikace

 komplikovaná – více než 40 definovaných typů NHL

 dnes se používá klasifikace WHO

 B-lymfomy 🡪 průkaz CD20+

 T-lymfomy 🡪 průkaz CD3+

 lymfoproliferace- prekurzorové

 periferní

|  |  |
| --- | --- |
| *lymfoproliferace B-řady* | *lymfoproliferace T-řady* |
| prekurzorové | prekurzorové |
| B-lymfoblastický lymfom/leukémie | T-lymfoblastický lymfom/leukémie |
| periferní | B-CLL lymfom z malých lymfocytů | periferní | T-prolymfocytární leukémie |
| B-prolymfocytární leukémie | T-lymfatická leukémie |
| lymfoplazmocytoidní lymfom | leukémie z NK buněk |
| splenický marginální B-lymfom | T-buněčný lymfom/leukémie (HTLV-1+) |
| leukémie z vlasatých buněk | extranodální lymfom z NK/T buněk |
| plazmocytom | enteropatický T-lymfom |
| extranodální marginální lymfom | hepatosplenický T-lymfom |
| nodální marginální lymfom | podkožní panikulitidě podobný T-lymfom |
| folikulární lymfom | mycosis fungoides |
| lymfom z plášťové zóny | anaplastický velkobuněčný T-lymfom |
| difuzní velkobuněčný lymfom | periferní T-lymfom bez bližšího určení |
| Burkittův lymfom/leukémie | angioimunoblastický T-lymfom |

 z praktického hlediska má význam rozdělení na NHL s nízkým stupněm malignity a NHL s vysokým stupněm malignity

 *NHL s nízkým stupněm malignity*

 mohou být i bez léčby dlouhou dobu stacionární

 odpovídají na radioterapii i cytostatika (i na cytostatickou monoterapii)

 dlouhodobá prognóza je ale špatná – křivka přežití klesá pozvolně, ale trvale

 *NHL s vysokým stupněm malignity*

 bez léčby velmi rychlá progrese

 chemoterapie účinná jen v kombinacích

 dostatečně agresivní léčba může mít u některých nemocných kurativní účinek

 grafický záznam doby přežití klesá zpočátku prudce, ale ustálí se na hodnotách představujících dlouhodobou remisi

vyšetřovací program:

 po stanovení diagnozy je nutné přikročit k celkovému vyšetření

 vyšetříme lymfatické orgány, potom CT se zaměřením na LU mediastinální, hilové, mezenterické, ilické a ingvinální, následně na slezinu a játra

 PET, PET/CT

 trepanobiopsie KD

vyšetřování dle WHO:

 obligatorní: fyzikální vyšetření, CT hrudníku, břicha a malé pánve, trepanobiopsie

 fakultativní:

 jen v určitých situacích – záleží na typu a lokalizaci lymfomu

 PET, ORL vyšetření, endoskopie, CT, MRI mozku, lumbální punkce, jaterní biopsie, scinti skeletu

 vyšetření nutná k zahájení chemoterapie: EKG, ECHO, vyšetření hepatitidy, clearence kreatininu, spirometrie

klinická stadia:

 I- postižení 1 lymfatické oblasti nebo 1 extralymfatického orgánu

 II- postižení 2 nebo více lymfatických uzlin na téže straně bránice nebo lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu včetně postižení 1 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice

 III- postižení lymfatických uzlin nebo orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno lokalizovaným postižením 1 extralymfatického orgánu nebo tkáně nebo sleziny nebo obojího

 IV- difúzní nebo disseminované postižení 1 nebo více extralymfatických orgánů či tkání s nebo bez současného postižení lymfatických uzlin

hodnotí se přítomnost nebo nepřítomnost celkových příznaků:

 a = nepřítomen

 b= přítomen

***léčba***: rozdílná – záleží na typu lymfomu

 základní léčebná modalita = chemoterapie

 u typů citlivých na imunoterapii 🡪 imunoterapie (léčba monoklonálníma protilátkama)

 chemoterapie:

 kombinovaná

 1. linie: - kombinace alkylačních látek (cyklofosfamid, antracyklinová ATB (Adriamycin), inhibitorů mitózy (Vincristin) a kortikoidů

 2. linie: kombinace platinových cytostatik

 autologní transplantace krvetvorných buněk

 allogenní transplantace

 radioterapie - zejména u relapsu

 podpůrná léčba- podávání G- SCF, EPO

 základní cíl = vyléčení nemocného

 kompletní remise = stav, kdy lymfom již není zjistitelný standartními metodami

 parciální remise = situace, kdy onemocnění ustoupilo o více než 50%

 stabilní nebo neodpovídající onemocnění = situace, kdy onemocnění neustoupilo nebo jen méně než o 50%

 progredující onemocnění = stav, kdy v některé lokalizaci dochází k progresi onemocnění nebo se objevuje v nových lokalizacích

 *NHL s nízkým stupněm malignity*

 u asymptomatických nemocných pouze observace (watch and wait)

 riziko možného vývoje indolentního NHL ve formu s vyšším stupněm malignity se považuje spíše za výhodu – vysoce maligní NHL jsou v určitém procentu vyléčitelné

 **radioterapie**: nemocní v lokalizovaném stádiu s malým rozsahem nádorové masy; u stádia I může mít kurativní účinek

 **chemoterapie**: používají se téměř výhradně kombinace

 základem je COP (cyklofosfamid, vincristin, prednison)

 účinné jsou také kombinace s alkylačními látkami, purinovými analogy, inhibitory topoizomerázy

 účinek chemoterapie významně posiluje současné podání **monoklonální** **protilátky** anti-CD20

rituximab – specificky se váže na antigen CD20 a působí cytolýzu B-lymfocytů, indukuje apoptózu B-buněk, zvyšuje citlivost k chemoterapii

 klinicky se zkouší další cytostatika, induktory apoptózy, jiné monoklonální protilátky a protilátky s navázaným radionuklidem

 v případě velkého objemu nádorové masy může po chemoterapii následovat radioterapie

 u nemocných mladších 50 let se zvažuje **autologní transplantace** po předchozí vysokodávkové chemoterapii

 v léčbě indolentních lymfomů se může uplatnit **imunoterapie** – interferony

*NHL s vysokým stupněm malignity*

 metoda volby: **kombinovaná chemoterapie** v kombinaci s imunoterapií **rituximabem**

 u velmi agresivních lymfoblastických lymfomů se používají kombinace jako pro léčbu ALL

 **intrathékální aplikace cytostatik** – léčba nebo profylaxe postižení CNS

 **autologní transplantace** – lez zvážit u nemocných s nepříznivými prognostickými znaky nebo tam, kde remise netrvala dlouho – po vysokodávkové chemoterapii

 problém je léčba nemocných v relapsu – větší riziko myelotoxicity nově podávaných léčebných režimů, riziko rezistence k chemoterapii – osvědčily se zejména kombinace obsahující platinové deriváty

***lymfomy prekurzorové***

lymfoblastový lymfom:

 nejčastěji z Tbb (90%)

 agresivní průběh

 léčba jako u ALL

***lymfomy z periferních B-lymfoproliferací***

difůzní velkobuněčný lymfom B řady

 nejčastější

 vysoce maligní

 rychlý růst podmíněný vysokou proliferativní aktivitou

 patří pod něj centroblastomy a imunoblastomy

 léčba: kombinovaná imunochemoterapie – Rituximab + CHOP

 zvláštní jednotky: primární mediastinální B-lymfom

 primární velkobuněčný syndrom CNS

folikulární lymfom - 2. nejčastější

 složeny z buněk center lymfatických folikulů (centrocytů a centroblastů)

 folikulární růst

 velikost podílu velkobuněčné složky a rozsah difuzních partií má prognostický význam

 u 95% translokace t(14;18) – exprese proteinu bcl-2 je odlišuje od reaktivních hyperplazií

 manifestace často až v pokročilém stádiu:

 mnohočetná adenomegalie, hepatosplenomegalie, peritrabekulární infiltrace kostní dřeně

 většinou bez průvodní leukemizace

 vleklý průběh, medián přežití 5 – 10 let

lymfom z plášťových buněk - více u mužů

mimořádně nepříznivý klinický průběh

rezistence na terapii

klinická manifestace často až v pokročilém stádiu

generalizovaná adenomegalie, splenomegalie, leukemizace, časté postižení GIT

medián přežití: 30 – 50 měsíců

lymfom z malých lymfocytů

lymfoplazmatický lymfom = Waldenstromova makroglobulinémie

 sérový monoklonální IgM

 při vyšším výskytu – hyperviskozita

extranodální lymfom z marginální zóny MALT typu

 dle WHO klasifikace – 3 typy:

 nodální

 splenický

 extranodální

 nejčastější představitel: **MALT** lymfom žaludku, ale může být i kdekoli jinde

 Bledkův stážovací seznam:

 zahrnuje míru postižení stěny GIT

splenický lymfom z marginální zóny

 charakteristika- přítomnost lymfocytových buněk v periferní krvi a KD

 splenomegalie

nodální lymfom z marginální zóny

Burkittův lymfom

**lymfomy periferní z T buněk**

anaplastický velkobuněčný lymfom

 2typy – kožní a systémový

periferní Tlymfomy blíže nezařaditelné

 heterogenní skupina lymfomů, které jsou primárně nodální

méně časté periferní Tlymfomy

 angioimunoblastický T lymfom

 projev: celkové příznaky, horečky, generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, většinou má nepříznivý průběh

 ATLL = dospělá T-buněčná leukémie /lymfom

 spojená s infekcí HTLV 1

 agresivní průběh

 mnohočetná kostní ložiska

 hyperkalcémie

kožní T-lymfomy

 mykosis fungoides

 kožní projevy kolísají od plaků až po tumorózní varianty

 nejčastější primární kožní lymfom

 zpočátku probíhá indolentně, projevuje se svědivým exantémem

 premykotické **ekzematoidní stádium** – tvoří se olupující se ložiska podobná ekzému

 v průběhu dalších let dochází k infiltraci kůže

 **infiltrační stádium** – vznikají plošná, tuhá a vyvýšená ložiska

 **tumorózní stádium** – vytváří se polokulovité nádory, rozpadající se vředy

 **generalizované stádium** – zvětšují se lymfatické uzliny, dochází k viscerálnímu postižení

 I stádium léčit pouze symptomaticky (lokálně glukokortikoidy, antipruriginóza)

 stádium II a III – fotochemoterapie, radioterapie. lokální chemoterapie ve formě obkladů, IFN-α

 pokročilou chorobu je nutné léčit celkovou chemoterapií – většinou dvojkombinace (bleomycin + MTX)

 Sézaryho syndrom

 kožní postižení ve formě erytrodermie, generalizovaným uzlinovým postižením a přítomností specifických T-lymfocytických buněk (Sézaryho bb)

 v periferní krvi neoplastické T-lymfocyty s cerebriformním jádrem (Sézaryho buňky)

 v léčbě se doporučují purinová analoga (např. fludarabin), MTX nebo extrakorporální ozáření krve UV světlem

 primárně kožní CD30+ kožní lymfomy

 primárně kožní velkobuněčný lymfom CD30+

 lymfomatoidní papulóza

extranodální T-lymfomy jiné než kožní

 NK/T-lymfom nazálního typu

 předpoklad působení EBV

 projev: tumorózní infiltrace, kostní a cévní destrukce v oblasti nazální dutiny, paranasálních sinů, nasofaryngu

 agresivní onemocnění

 T-lymfom spojený s enteropatií

 u části nemocných bývá spojen s celiakií

 projev: bolest břicha

 hepatosplenický T-lymfom - agresivní

*uzlinové lymfomy*

 vznikají primárně v mízních uzlinách

 dělí se na **B-buněčné** a **T-buněčné** lymfomy

 *klinický obraz*

 u 2/3 je prvním příznakem zvětšení uzlin (Waldeyerův okruh, krční, axilární nebo ingvinální uzliny)

 celkové příznaky: horečky, pocení

 velmi často i ložisko mimo lymfatickou uzlinu (v GIT, štítné žláze, kůži, orbitě)

 *pomocná vyšetření*

 určení klinického stádia používá analogické škály jako u Hodgkinova lymfomu

 časná hematogenní diseminace → obtížné přesné určení stádia NHL

 nejdůležitější vyšetření k určení stádia NHL: RTG plic, CT hrudníku, břicha, pánve, USG jater, bipedální lymfografie, galliová scintigrafie, PET, trepanobiopsie kostní dřeně, ORL vyšetření, vyšetření likvoru, jaterní biopsie

 stanovení mezinárodního prognostického indexu (IPI) – vychází ze základních klinických údajů (celkový stav, věk, klinické stádium, počet postižených extranodálních lokalizací)

 laboratorní vyšetření: LDH, koncentrace β2-mikroglobulinu, albuminu, sérové thymidinkinázy, cytokinů

 vyšetření cytogenetických a molekulárněbiologických změn

 běžná laboratorní vyšetření funkce jater a ledvin

 změny v krevním obrazu nejčastěji necharakteristické

 vyplavování lymfomových elementů do periferní krve je vzácné

 na možnost dřeňové infiltrace může upozornit periferní pancytopenie

 FW – ukazatel aktivity procesu

* *extranodální lymfomy*
	+ v některých případech může být extranodální postižení projevem progrese uzlinové formy NHL
	+ relativně často ale vzniká NHL mimo uzliny primárně
	+ nejčastěji v GIT, kůži, v CNS a v orofaciální oblasti
	+ mohou se vyskytnout prakticky ve všech orgánech
	+ prognóza závisí na histologickém typu a na lokalizaci
	+ nejčastěji jde o difuzní lymfomy se středním stupněm malignity
	+ ani radikální chirurgický výkon není považován za kurativní – většinou proto není indikován
	+ pokud se operace doporučí, musí být vždy následována adjuvantním ozářením nebo chemoterapií
	+ *maltomy*
		- MALT – mucosa-associated lymphoid tissue
		- histogeneticky jedna z variant lymfomů marginální zóny
		- vznikají v orgánech, je organizovaná lymfatická tkáň již fyziologicky přítomna (plíce, tenké střevo, farynx), ale i v orgánech, které za normálních okolností lymfatickou tkáň nemají (žaludek, slinné žlázy, thyreoidea)
		- v orgánech bez lymfatické tkáně se objeví až v důsledku protrahované stimulace imunitního systému infekcí nebo autoimunitními pochody
		- u maltomů žaludku často předchází infekce *Helicobacter pylori*, u maltomů ve štítné žláze Hashimotova thyreoiditida
		- přirozená tendence k příznivému průběhu, nízký metastatický potenciál
		- šíří se především do jiných orgánů obsahujících MALT – podkladem je tzv. „homing“ – specifické glykoproteiny na povrchu lymfocytů jsou schopny rozeznávat komplementární molekuly v cílových orgánech
		- **maltom žaludku** – vleklé nebo recidivující žaludeční obtíže, nespecifický endoskopický obraz infiltrace, popřípadě ulcerace, multifokální postižení
		- terapie: eradikace *H. pylori* ATB (clarithromycin, omeprazol a amoxicillin nebo metronidazol)
		- při neúspěchu ATB terapie je indikována chemoterapie
	+ *primární kožní lymfomy*
		- po lymfomech GIT druhá nejčastější extranodální lokalizace
		- mohou vycházet z T- i B-řady
		- mycosis fungoides, Sézaryho sy
	+ *primární lymfomy CNS*

incidence stoupá – souvislost s imunodeficientními stavy (transplantace, HIV pozitivita)

primární lymfomy u HIV negativních jedinců – četné somatické mutace a přeskupení IgH genu

mohou se objevit jak v mozkové tkáni, tak v meningách a v míše

výskyt je často provázen a někdy dlouhodobě předcházen očním postižením

nejčastěji velkobuněčný lymfom

při vhodné léčbě medián přežití asi 40 měsíců

chemoterapie – kombinace vysokých dávek cytostatik pronikajících hematoencefalickou bariérou (MTX, cytarabin) v kombinaci s intrathékální aplikací cytostatik

po chemoterapii následuje radioterapie

relapsy postihují obvykle opět CNS, případně oko

systémová generalizace je vzácná

častější výskyt u nemocných s AIDS

* + *jiné primárně mimouzlinové NHL*
		- **lymfom hlavy a krku** – lymfomy Waldeyerova okruhu, nosní dutiny, paranazálních sinusů, slinných žláz
		- **orbitální lymfomy** – postihuj víčka, spojivku, slznou žlázu nebo retrobulbární tkáň
		- **okulární lymfomy** – postihují retinu, sklivec nebo zrakový nerv
		- **testikulární lymfomy** – převážně ve věku nad 60 let
		- **lymfomy prsu**- častěji u starších žen s lokalizací v horním zevním kvadrantu, bez uzlinového postižení axil
		- **lymfomy kostí** – bolest, tvoří osteolytické léze