



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Oddělení klinické hematologie FNKV

Karolína Mrhalová

**Nehodgkinské lymfomy (epidemiologie,
trendy a možnosti prevence)**
*The Non-Hodgkin's lymphomas (epidemiology,
trends and possibilities for prevention)*

Diplomová práce

Praha, červen 2007

Autor práce: Karolína Mrhalová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Milada Jankovská**

Pracoviště vedoucího práce: **Oddělení klinické hematologie FNKV**

Datum a rok obhajoby: 26.6.2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 15. června 2007

Karolína Mrhalová

OBSAH

| | |
|---|----|
| ÚVOD..... | 5 |
| METODIKA PRÁCE..... | 6 |
| 1. MALIGNÍ LYMFOMY..... | 7 |
| 1.1 Vývoj klasifikací maligních lymfomů..... | 7 |
| 1.2 Nehodgkinské lymfomy nízké agresivity..... | 10 |
| 1.2.1 Symptomy..... | 10 |
| 1.2.2 Stanovení klinického stadia: Ann-Arbor klasifikace..... | 11 |
| 1.2.3 Diagnosa..... | 12 |
| 1.2.4 Strategie terapie..... | 12 |
| 1.3 Nehodgkinské lymfomy agresivní..... | 15 |
| 1.3.1 Symptomy..... | 15 |
| 1.3.2 Diagnosa..... | 15 |
| 1.3.3 Strategie terapie..... | 15 |
| 1.4 Nehodgkinské lymfomy vysoce agresivní..... | 17 |
| 2. MOŽNOSTI PREVENCE..... | 19 |
| 2.1 Primární prevence..... | 19 |
| 2.2 Sekundární prevence..... | 20 |
| 2.3 Terciální prevence..... | 20 |
| 3. EPIDEMIOLOGIE..... | 21 |
| 3.1 Registr Kooperativní lymfomové skupiny..... | 25 |
| ZÁVĚR..... | 32 |
| SOUHRN..... | 33 |
| SUMMARY..... | 35 |
| POUŽITÉ ZDROJE..... | 37 |

ÚVOD

Nehodgkinské maligní lymfomy jako lymfoproliferativní onemocnění patří mezi nádorová onemocnění se stále vzrůstající incidencí. Podle světových analýz je vysoký výskyt zaznamenán hlavně v rozvinutých zemích oproti rozvojovým, což by mohlo napovídat, že se týká i moderního způsobu života.

V České republice byl zaznamenán obdobný trend vzrůstající incidence. V roce 2002 se nehodgkinské nádory dostaly na 11. místo ve výskytu jednotlivých nádorů v ČR. Z etiologického hlediska se jedná o typicky multifaktoriální onemocnění, ovšem některé jednotky jsou spojeny s vyvolávajícími příčinami. Mezi další faktory patří vlivy vnějšího prostředí. Diagnostika nehodgkinských lymfomů je velmi náročná a s ní i velice omezené možnosti prevence.

Cílem této práce je poukázat trend vzrůstající incidence světové i v České republice vyplývající z epidemiologických studií. Dále pomocí údajů z registru Kooperativní lymfomové skupiny (Czech Lymphoma Study Group – CLSG) nastínit situaci četnosti nehodgkinských lymfomů celkově i distribuci jednotlivých typů NHL. Poukázat na jednotlivé charakteristiky vztahující se k typům nehodgkinských lymfomů.

METODIKA PRÁCE

V této práci bylo hlavně důležité zpracování epidemiologických dat a výsledků nejnovějších studií a výzkumů týkajících se ne Hodgkinských lymfomů. Údaje o zastoupení jednotlivých nádorů, jako i světové epidemiologické údaje jsem zpracovala z webové databáze GLOBOCAN 2002. Hodnoty o distribuci a charakteristikách jednotlivých typů ne Hodgkinských lymfomů byly poskytnuty registrem Kooperativní lymfové skupiny. Tento registr není populační, je založen na anonymizovaném sběru základních klinických dat u nemocných s nově diagnostikovaným ne Hodgkinským lymfomem.

Získané informace jsem zpracovala v programu Microsoft Excel, následně jsem vytvořila odpovídající grafy. Výsledky jsou uvedeny ve stati Epidemiologie.

Informace o rizikových faktorech a preventivních možnostech jsem hledala na www.pubmed.com a z Doporučených postupů České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Další literatura, která byla použita v této práci je uvedena ve stati Použité zdroje.

1. MALIGNÍ LYMFOMY

Maligní lymfomy jsou neoplazie vycházející z buněk lymfatického systému. Historicky se maligní lymfomy dělí na Hodgkinův lymfom a skupinu neHodgkinových lymfomů.

NeHodgkinovy lymfomy tvoří skupinu velmi heterogenní, odlišující se od Hodgkinova lymfomu klinickým průběhem, biologickým chováním a histogenetickým průběhem. Tvoří zhruba 5 % maligních nádorů. Podle imunofenotypu cca 80 % tvoří nádory z B-lymfocytů, 10 % z T-lymfocytů a 10 % neklasifikovatelné a nediferencované. Většina neHodgkinových lymfomů se šíří hematogenní cestou a je diagnostikována v pokročilém stadiu.⁽¹⁾

1.1 Vývoj klasifikací maligních lymfomů

Vývoj klasifikací maligních lymfoproliferativních nemocí následuje vývoj poznání fyziologické lymfatické tkáně.

Klasifikace Rappaportova, Lukese a Colinse

Rappaport publikoval klasifikaci lymfomů v padesátých letech a byla založena čistě na morfologii. Klasifikace rozlišovala lymfomy z malých, středních či velkých buněk. Také obsahovala prognostický význam proliferace a rozlišovala formu difusní a folikulární.

V sedmdesátých letech Lukes a Collins poznali, že lymfomy jsou nádory z buněk imunitního systému, a navrhli imunologicky orientovanou klasifikaci (dělení na T a B lymfomy). Také zavedli morfologický pojem cleaved a non-cleaved, lymfocyty s rozštěpeným a nerozštěpeným jádrem.

Kielská klasifikace

Kielská klasifikace maligních lymfomů vychází z principu, že každá maligní jednotka se odvíjí od určitého typu a diferenciačního stadia fyziologického lymfocytu a může být definována morfologicky a imunologicky. Limitem Kielské klasifikace bylo omezení na cytologické hodnocení patologických lymfocytů a jejich přirovnávání k určitým fyziologickým

lymfocytům bez ohledu na tkáň, v nichž maligní lymfom vznikl. Tím byl omezen rozvoj klasifikace extranodálních lymfomů.

Klasifikace „Working Formulation for Clinical Use“, neboli „Pracovní formulace“

Na Rappaportovu terminologii navázala v roce 1982 americká klasifikace nazvaná „Working Formulation for Clinical Use“. Je založená na původní Rappaportově klasifikaci s upravenou terminologií Lukese a Collinse, tedy na pouhém morfologickém hodnocení. Názvy jednotlivých jednotek jsou vytvořeny dle velikosti buněk (malé, velké, smíšená populace), dle jejich růstu (folikulární a difusní) a dle tvaru jádra (naštěpené a nenaštěpené). Nejsou rozlišeny T a B lymfomy.

Revidovaná, evropsko-americká klasifikace maligních lymfomů.

A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm

V roce 1993 byla vytvořena nová klasifikace REAL. Vychází z cytologické analogie patologické tkáně s určitým typem či strukturou fyziologické lymfatické tkáně. Mimo morfologických kritérií byla přijata další kritéria imunologická, topografická, cytogenetická a také kritérium klinické manifestace a průběhu. REAL klasifikace také rozlišuje histologický grading a klinickou agresivnost nemoci a zdůrazňuje, že histologický grading by měl být používán pouze v rámci jednotlivých jednotek, nikoliv v rámci celého spektra lymfomů. Skupina nehodgkinských lymfomů se člení na lymfomy vycházející z B, T a NK lymfatické řady. Dále se rozčleňují na lymfomy vycházející z prekurzorů B a T řady a lymfomy vycházející z periferních funkčních lymfocytů. Pro každou jednotku jsou popsány příslušné morfologické, biologické a klinické charakteristiky.

Protože dnes patří imunofenotypické znaky k základním odlišovacím znakům jednotlivým subtypům lymfocytů, jsou v rámci REAL klasifikace jednotlivé nosologické jednotky definovány jak na základě morfologie, tak na základě imunofenotypických znaků.

WHO klasifikace maligních lymfomů

Tato klasifikace vychází ze stejných principů jako REAL klasifikace: jednotlivá nosologická jednotka je optimálně definována kombinací morfologických znaků, imunofenotypu, cytogenetických znaků, klinických projevů i průběhu a její klasifikace by se měla odvíjet od fyziologického protějšku maligních buněk.

Členění do prognostických skupin dle REAL klasifikace

Tyto kategorie jsou definovány mírou agresivity klinického průběhu a odpovídají mediánu přežití u neléčených pacientů.

Nízce agresivní lymfomy

První kategorie indolentních lymfomů je typická pomalou progresí a pokročilým klinickým stadiem při stanovení diagnózy. Medián přežití neléčených pacientů se udává v letech, orientačně mezi 5 až 10 roky. Lymfomy jsou středně citlivé na léčbu, vyléčení je dosaženo jen zřídka.

Agresivní lymfomy

Lymfomy druhé kategorie, mají rychlejší klinický průběh, poměrně dobře však odpovídají na léčbu. Medián délky přežití neléčených pacientů dosahuje několika měsíců a ojediněle je delší než rok.

Vysoce agresivní lymfomy

Třetí kategorie obsahuje lymfomy, které obvykle již při stanovení diagnózy akutně ohrožují život pacienta. Medián přežití neléčených pacientů se udává v týdnech.⁽²⁾

1.2 Nehodgkinské lymfomy nízké agresivity

Nehodgkinské lymfomy nízké agresivity je jako skupina lymfoproliferativních onemocnění charakterizována velmi pozvolnou progresí i při generalizovaném postižení organismu, s průměrným přežitím 8 – 10 let. V případě lokalizovaného postižení (klinické stadium 1) má radioterapie kurativní účinek. Chemoterapie u generalizované formy má jen paliativní potenciál, vede k remisi, ale ne k úplnému vyléčení. Průběh onemocnění je charakterizován remisemi a relapsy. Zásadní úlohu v diferenciální diagnostice těchto lymfomů má imunofenotypizace.

1.2.1 Symptomy

Mezi nejčastější projevy nízké agresivních lymfomů patří:

- Nebolestivá lymfadenopatie. Uzliny ze začátku nemusí být moc zvětšeny, ale v průběhu onemocnění se mohou dále zvětšovat. Vznik velké lymfadenopatie, neboli bulky disease (patologické masy 10 cm a více), není častý.
- Splenomegalie a hepatomegalie na podkladě infiltrace lymfomem.
- Celkové systémové příznaky: subfebrilie nebo horečka nad 38°C, váhový úbytek, noční poty.
- Infiltrace kostní dřeně s následně vzniklou cytopenií, tedy trombocytopenií, granulocytopenií a anemií.
- Občasný vznik autoprotilátek proti erytrocytárním a trombocytárním antigenům.
- Všechny typy nízké maligních lymfomů mohou produkovat monoklonální imunoglobuliny. Monoklonální imunoglobuliny mohou způsobovat hyperviskózní syndrom, koagulační poruchy (zásahem do interakce jednotlivých plazmatických faktorů a narušením funkcí

trombocytů), nefropatii a amyloidózu, změny v trávicím ústrojí (depozita monoklonálního imunoglobulinu do střevní stěny), neurologické poruchy, poruchy hematoencefalické bariéry, imunokomplexové choroby.

- Osteolytická destrukce skeletu.
- K vzácným projevům patří plicní infiltrace, pleurální či peritoneální výpotek a výjimečně vznik chylotoraxu.⁽²⁾

1.2.2 Stanovení klinického stadia: Ann-Arbor klasifikace

Stádium I.: postižení jedné lymfatické oblasti nebo jednoho extralymfatického orgánu (IE)

Stádium II.: postižení dvou nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice nebo lokalizované postižení jednoho extralymfatického orgánu (IIE) včetně postižení jedné nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice

Stádium III.: postižení lymfatických uzlin nebo orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno lokalizovaným postižením jednoho extralymfatického orgánu (IIE) nebo sleziny (IIIS) nebo obojího (IIISE)

Stádium IV.: difúzní nebo diseminované postižení jednoho nebo více extralymfatických orgánů či tkání s nebo bez současného postižení lymfatických uzlin⁽⁵⁾

Systémové příznaky:

- A- nepřítomny
- B- přítomnost alespoň jednoho z příznaků: horečka neinfekčního původu nad 38°C, intenzivní noční poty, váhový úbytek vyšší než 10 % tělesné hmotnosti za posledních 6 měsíců⁽⁵⁾

1.2.3 Diagnóza

Diagnóza je stanovována na základě histologického a imunofenotypizačního vyšetření lymfatických uzlin. V některých případech se přihlíží k elektronové mikroskopii, cytogenetickému vyšetření, výsledkům z molekulárně biologických metod.

U pacienta s ověřenou diagnózou se provádějí další vyšetření: krevní obraz, diferenciální rozpočet leukocytů, koagulace, vyšetření jaterních enzymů včetně LD, bilirubin, urea, kreatinin, celková bílkovina, albumin, Na, K, Cl, Ca, haptoglobin, protilátky proti erytrocytům i trombocytům, retikulocyty, kvantitativní stanovení imunoglobulinů, imuno elektroforéza séra i moče.

Všichni pacienti před zahájením léčby musí být vyšetřeni zobrazovacími metodami (CT nebo MR mediastina a břicha) s cílem zjistit klinické stadium nemoci. K určení velikosti lymfatických uzlin je indikováno sonografické vyšetření.

1.2.4 Strategie terapie

Chirurgická léčba

Chirurgické výkony jsou indikovány jako výkony diagnostické. Výjimkami jsou splenický lymfom z vlasatých lymfocytů, zde má splenektomie kurativní potenciál, a nízce maligní MALT lymfomy zažívacího traktu.

Radioterapie

Radioterapie má kurativní potenciál u pacientů s nízce maligními lymfomy v klinickém stadiu I. a II., další indikací je postižení centrálního nervového systému nebo paliativní zmenšování velkých lymfomových mas v klinickém stadiu III. A IV.

Chemoterapie

Nejdůležitější roli má chemoterapie, ačkoliv nemá kurativní efekt. Lze jí dosáhnout parciální či kompletní remise. U většiny chorob se nezačíná s terapií ihned v době stanovení diagnózy, ale až onemocnění symptomaticky pokročí, až je to nutné. Přežití pacientů s časně zahájenou terapií a léčbou zahájenou při jednoznačných symptomech se statisticky významně nelišilo, ale kvalita života

s pozdějším zahájením terapie byla lepší. Nejčastějšími chemoterapeutickými režimy jsou kombinovaný režim COP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison), intenzivnější režimy s antracykliny (CHOP – cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) v kombinaci s rituximabem.

Cytokiny a monoklonální protilátky

Relativně novým lékem je monoklonální protilátka anti-CD20 (Rituximab). Nejúčinnější je v terapii folikulárních lymfomů. Dále se používá interferon alfa, který prodlužuje remisi u pacientů s folikulárním lymfomem.

Léčba autoimunitních fenoménů

Častou komplikací nízce agresivních lymfoproliferativních onemocnění je hemolytická anémie a autoimunitní trombocytopenie. V terapii se používá prednison. Při rezistenci je indikována chemoterapie odpovídající základnímu onemocnění nebo dlouhodobá imunosuprese cyklofosfamidem, či azatioprinem nebo cyklosporinem A. V závažných případech lze použít plazmaferéza.

Podpůrná léčba

U pokročilých onemocnění postihují pacienty častější infekce, hlavně dýchacích cest. Zde je adekvátní antibiotická terapie či substituce gamaglobulinů u závažnějších případů.⁽²⁾

Principy léčby:

- u nemocných s lokalizovaným onemocněním a nízkým rizikem je indikováno provedení samotné radioterapie
- základem systémové léčby je chemoterapie, u CD20 pozitivních folikulárních lymfomů v kombinaci s monoklonální protilátkou rituximabem
- při podání rituximabu nemocným nad 75 let je vždy třeba zvážit „cost efektivitu“ jeho podání vzhledem k biologickému stavu nemocného

- u asymptomatických nemocných s pokročilým stadiem onemocnění v některých případech není třeba ihned zahajovat léčbu (strategie „watch & wait“)
- v případě „bulky disease“ je indikováno provedení radioterapie po ukončení chemoterapie
- věkovou hranici (60-65 let) pro intenzivnější léčbu je vždy nutno posuzovat individuálně s ohledem na celkový biologický stav nemocného⁽⁵⁾

Principy léčby relapsů:

- základem pro terapeutické rozhodování je histologická verifikace relapsu, rizikové faktory a biologický stav nemocného
- z léčebných možností se nabízí použití chemoterapie, monoklonálních protilátek (rituximabu – MabThera, ibritumomab tiuxetanu – Zevalin), zevní radioterapie, autologní nebo alogenní transplantace⁽⁵⁾

1.3 Nehodgkinské lymfomy agresivní

Agresivní maligní lymfomy jsou charakteristické rychlým růstem lymfomových mas s tendencí k diseminaci. Do této skupiny patří onemocnění potenciálně kurativní, s mediánem celkového přežití 3 – 8 let.

1.3.1 Symptomy

Agresivní B lymfomy se projevují nodálním postižením. Většina způsobuje lokalizovanou lymfadenopatii. Velké lymfomové masy v mediastinu mohou způsobovat pulmonální či kardiální problémy i pocity tlaku na hrudi. Extranodálně lokalizované B lymfomy se vyskytují v kterémkoliv orgánu, nejčastěji postihují gastrointestinální trakt, skelet a mozek.

Méně časté T lymfomy mají tendenci k infiltraci kůže i podkoží, jejich manifestace je velmi různorodá.

1.3.2 Diagnóza

Diagnóza agresivních lymfomů je stanovována histologicky. Hlavní je morfologie buněk, oproti nížce agresivním lymfomům je imunofenotypizace méně důležitá, protože velkobuněčné lymfomy nemají jednotný imunofenotyp.

1.3.3 Strategie terapie

- Prolymfocytární leukemie, mnohočetný myelom, lymfom z plášťových buněk

Standardní ani vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací není pro tyto jednotky kurativní. Chemoterapií lze uvést do remise, s počtem relapsů se snižuje účinnost chemoterapie a možnost uvedení do remise. Medián přežití se pohybuje mezi 3 – 5 lety.

- Difusní velkobuněčný B lymfom, primární mediastinální lymfom, Burkitt-like a periferní T lymfomy

Zde je cílem dosažení kompletní remise a vyléčení pacienta, pokud tuto agresivní léčbu dovoluje jeho stav. Po kompletní remisi jsou pacienti dispenzarizováni a při zjištění relapsu je obnovena terapie s cílem dosáhnout další kompletní remise.

Terapie spočívá v kombinaci chemoterapie a radioterapie. Chirurgické zákroky jsou omezeny k diagnostickým účelům.

- Vysoce maligní MALT lymfomy

Léčba je založena na kombinaci chemoterapie a radioterapie. Chirurgická léčba se na rozdíl od nízké maligních MALT lymfomů nepoužívá.

- Primární lymfomy centrálního nervového systému

Zde se používá vysoce agresivní terapie. Vysoké dávky metotrexátu nebo cytosinarabinosidu, které pronikají přes hematoencefalickou bariéru, a radioterapie. Medián přežití se pohybuje od 1 – 4 roky.⁽²⁾

Principy terapie:

- stratifikace podle IPI (internacionální prognostický index)
- antracyklinové režimy (CHOP-like, eventuálně intenzifikované). Limitujícím faktorem pro použití antracykliny není věk, ale vždy klinický stav nemocného
- vysokodávkové terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk (v rámci kontrolovaného podávání eventuálně klinických studií u nemocných s vyšším rizikem relapsu / progresu)

- anti-CD20 protilátka (rituximab) u nemocných s difusním velkobuněčným B lymfomem (CD20 pozitivní)
- radioterapie na původní „bulky“ postižení eventuálně reziduum⁽⁵⁾

Principy léčby relapsů:

- záchranné režimy založené na platinových preparátech
- anti-CD20 protilátka (rituximab) u nemocných s difusním velkobuněčným B lymfomem (CD20 pozitivní)
- vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk u nemocných mladšího věku pod 65 let⁽⁵⁾

1.4 Nehodgkinské lymfomy vysoce agresivní

Při spontánním průběhu, bez léčebné intervence, mají tyto onemocnění medián přežití řádově v týdnech. Většina jednotek je citlivá na protinádorovou terapii.

Lymfoblastický lymfom

Tento lymfom je charakterizován velmi rychlým zvětšováním lymfomových mas a sklonem k leukemickému průběhu. Často infiltruje různé tkáně, hlavně centrální nervový systém, kde má tendenci k relapsům.

Burkittův lymfom

Vyznačuje se rychlým lokálním růstem, ale leukemický průběh pro něj není typický. Nejčastěji je diagnostikován v dutině břišní, méně často v mediastinu.

Plazmocelulární leukemie

Oproti mnohočetnému myelomu se vyznačuje agresivnějším průběhem a vyšší rezistencí na indukční terapii.

T leukemie/lymfom dospělých

Toto onemocnění je asociováno s infekcí virem HTLV-1 (Human T lymphoma virus 1). U českých pacientů zatím nebyla popsána. Prognóza je velmi nepříznivá, je vysoce rezistentní na terapeutické postupy.

Léčebné postupy

Pro lymfoblastický lymfom jsou užívány protokoly podobné nebo identické s protokoly pro terapii akutní lymfoblastické leukemie.

Burkittův lymfom se léčí vyššími dávkami metotrexátu a alkylačních cytostatik.

Oba lymfomy dobře reagují na léčbu.⁽²⁾

2. MOŽNOSTI PREVENCE

2.1 Primární prevence

Možnosti primární prevence jsou velmi omezené. Doposud neexistuje schéma primární prevence u ne Hodgkinských lymfomů.

V této souvislosti je možno definovat pouze rizikové faktory vzniku ne Hodgkinských lymfomů.

Infekce:

Mezi virové infekce spojené s vyšším rizikem vzniku ne Hodgkinských lymfomů patří virus Epstein-Barrové (EBV), lidský T buněčný leukemický virus 1 (HTLV-1), lidský herpes virus 8 (Kaposi sarcoma virus), lidský herpes virus 6, infekce virem hepatitidy C a lidský virus imunologické nedostatečnosti (HIV).

Infekce EB virem souvisí se vznikem endemického Burkittova lymfomu a je pokládán za etiologickou příčinu asi u 10% neendemických Burkittových lymfomů. EBV perzistuje v nasofaryngeálním epitelu a B buňkách a u imunodeficientních stavů se vymyká imunologické kontrole a může docházet k proliferaci B buněk.

Infekce virem HTVL-1 je příčinou T neoplazií v jihovýchodní Asii.

U lidí HIV pozitivních je vyšší riziko vzniku ne Hodgkinského lymfomu a může být známkou rozvoje AIDS.

Bakteriální infekce je s ne Hodgkinským lymfomem spojena méně často. Mezi ně patří infekce Helikobakterem pylori, která souvisí se vznikem lymfomů asociovaných s mukózní tkání- MALT lymfomů.^(12,13)

Imunodeficiencie:

Vznik lymfomů souvisí s různými imunodeficity. Mezi ně patří imunodeficity vrozené, ale i získané jako například u transplantovaných pacientů s imunosupresivní terapií, pacientů s AIDS, chronickými zánětlivými onemocněními střevními. Dále jsou to pacienti s autoimunitními chorobami,

například revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom a systémový lupus erytematodes.^(12,13)

Expozice radioaktivnímu záření a mutagenům:

Nehodgkinské lymfomy souvisí s expozicí chemickým mutagenům: kyselina fenoxycetová, chlorofenoly, dioxiny, sloučeniny benzenu, polychlorované bifenyly a chlordan. Tedy častěji se vyskytují u lidí pracujících s insekticidy, herbicidy, pesticidy a u lidí vystavených působení chemických sloučenin.

Expozice radioaktivnímu záření indukuje maligní transformace nejen v lymfatické tkáni.

Také dlouhodobé pití vody s vyšším obsahem nitrátů souvisí s vyšším výskytem lymfomů.^(11,14)

2.2 Sekundární prevence

Sekundární prevence je začleněna mezi preventivní onkologické prohlídky u praktického lékaře. Zde je základem anamnéza, fyzikální vyšetření a z laboratorních vyšetření krevní obraz a biochemické vyšetření.

2.3 Terciální prevence

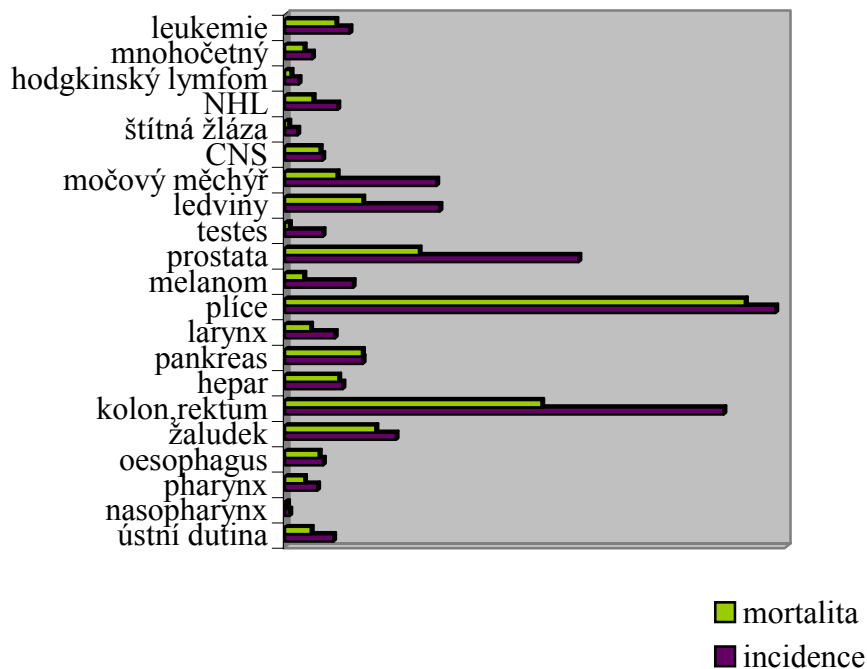
Dispenzarizace nemocných je prováděna na specializovaném pracovišti s postupně se prodlužujícími intervaly. V prvním roce jednou za dva až tři měsíce, v druhém roce jednou za tři měsíce, ve třetím a čtvrtém roce jednou za čtyři až šest měsíců, od pátého roku jednou za rok. Pro sledování relapsů je opět základní anamnéza, fyzikální vyšetření a laboratorní nález.⁽⁶⁾

3. EPIDEMIOLOGIE

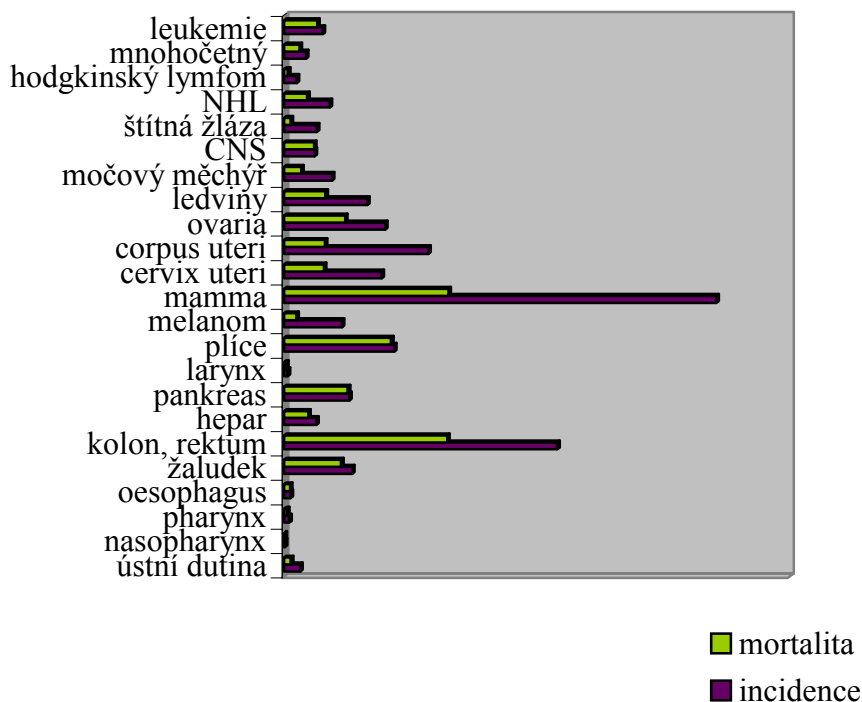
Nehodgkinské lymfomy jako lymfoproliferativní nádorová onemocnění patří do skupiny onemocnění u nichž je v posledních letech zaznamenávána stále vzrůstající incidence. Tento trend je prakticky pozorovatelný ve všech rozvinutých zemích. Současná incidence se pohybuje mezi 12 – 15 nemocnými na 100 000 obyvatel. Dle NOR v roce 1999 dosahovala incidence v České republice 10,2 na 100 000 obyvatel, v roce 2003 11,1 u mužů a 10,6 u žen.

V četnosti maligních nádorů v České republice nehodgkinské lymfomy zauímají 11. místo a to jak u mužů, tak u žen (graf 1, graf 2).⁽⁷⁾

Graf 1: Zastoupení NHL mezi maligními onemocněními v ČR, muži, 2002

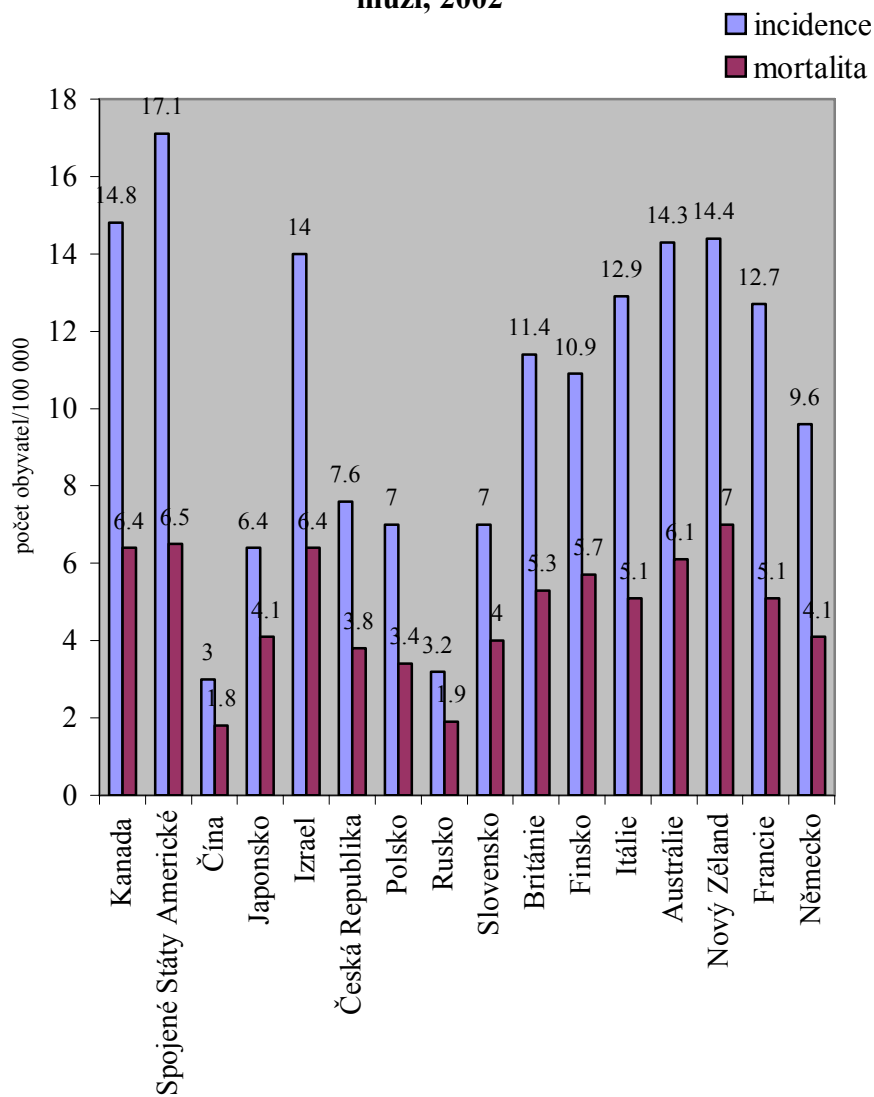


Graf 2: Zastoupení NHL mezi maligními onemocněními v ČR, ženy, 2002



V porovnání světové incidence nehodgkinských lymfomů mužů v roce 2002 dosáhla Česká republika 51.místa. Na 1. místě byly Spojené státy americké, jejichž incidence činila 17,1/100 000 obyvatel. Na 2. místě byla Kanada (14,8/100 000) a na 3. místě Nový Zéland (14,4/100 000) a těsně za ním Austrálie (14,3/100 000). V evropských zemích byla nejvyšší incidence zaznamenána v Itálii (12,9/100 000), která byla na 6. místě. O 7. místo se podělila Francie se Švédskem s incidencí 12,7/100 000 (graf 3).^(7,9)

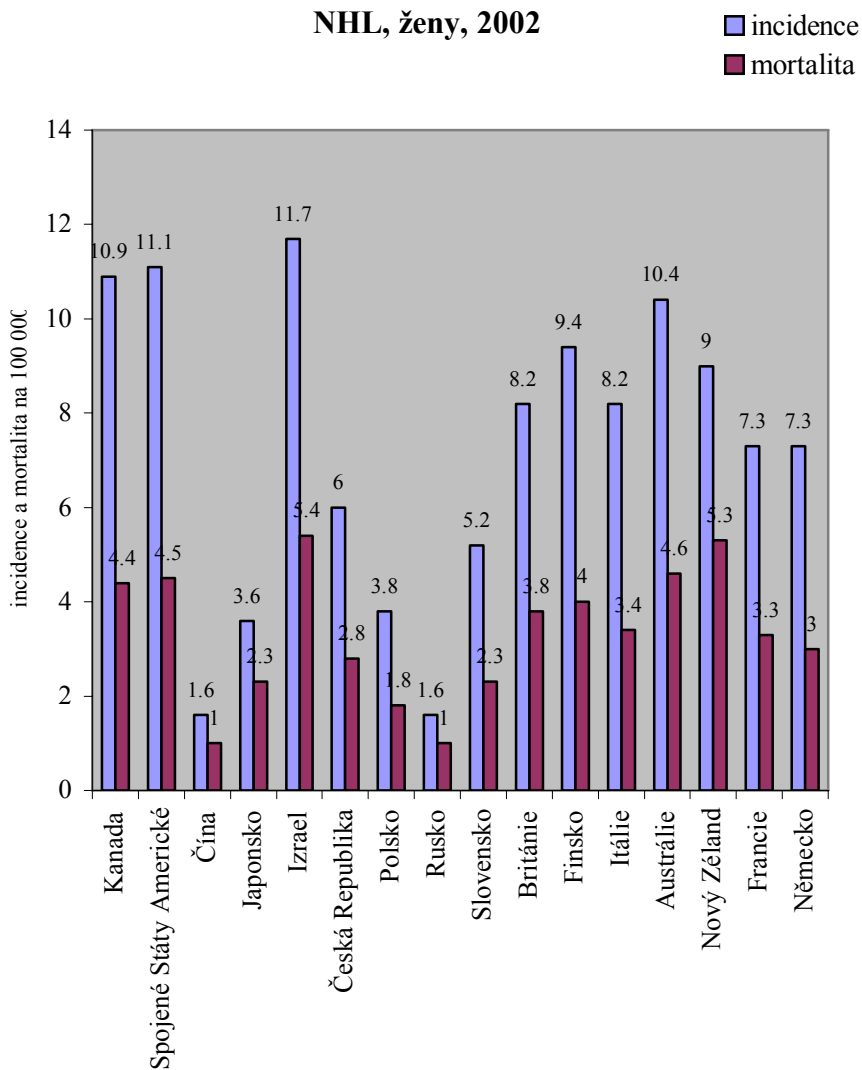
Graf 3: Standardizovaná incidence a mortalita NHL, muži, 2002



V ženské populaci incidence (6,0/100 000) v České republice dosáhla 39. místa v porovnání s ostatními zeměmi. Ve světovém měřítku incidence vede Izrael (11,7/100 000), další jsou Spojené státy americké (11,1/100 000). Na 3. místě je Austrálie (10,4/100 000). V Evropě zaujímala 1. místo Malta (9,9/100 000), mezi světovými zeměmi byla na 5. místě. Druhou nejvyšší evropskou

incidenci a 7. světové místo mělo Finsko (9,4/100 000). Třetí evropskou příčku s incidencí 8,6/100 000 získalo Švédsko (graf 4).^(7,9)

Graf 4: Standardizovaná incidence a mortalita NHL, ženy, 2002



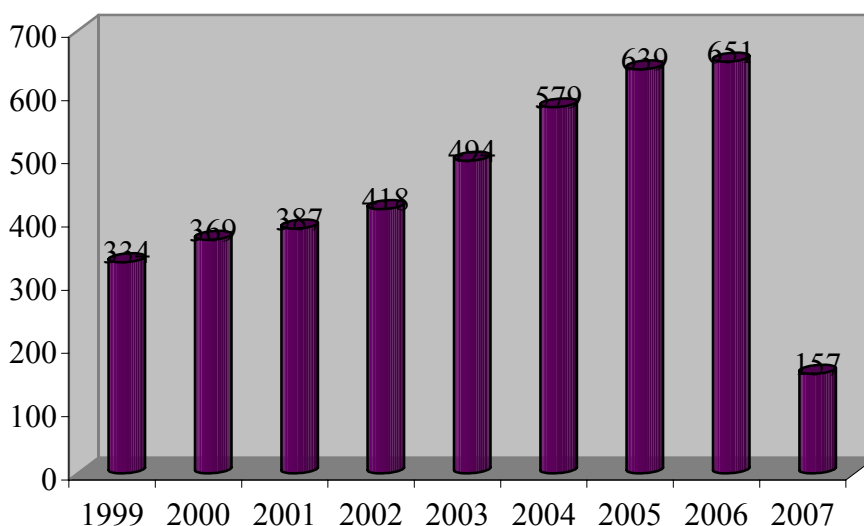
3.1 KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVÁ SKUPINA (CZECH LYMPHOMA STUDY GROUP – CLSG)

REGISTR NHL 2007

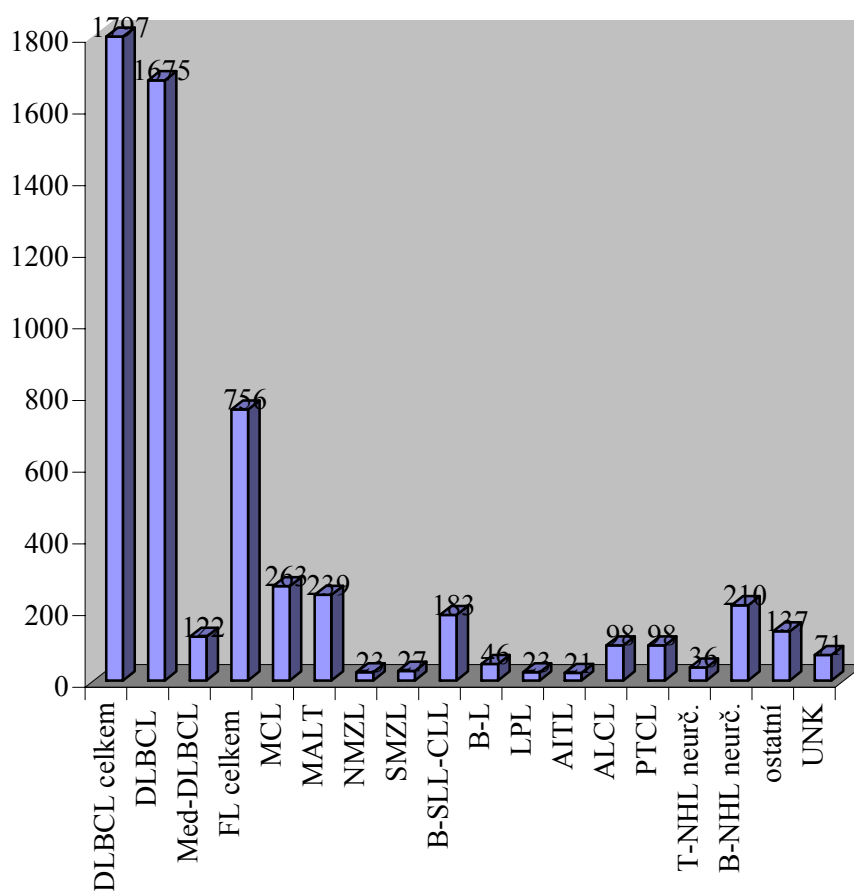
Stávající situace v České republice je nejlépe mapována pomocí Kooperativní lymfomové skupiny. Registr ne Hodgkinových lymfomů není populační, zaměřuje se na distribuci a charakteristiky jednotlivých typů ne Hodgkinových lymfomů.

Od roku 1999 do května 2007 zde bylo registrováno 4028 pacientů s ne Hodgkinovým lymfomem. Trend registrovaných pacientů v jednotlivých letech je stále stoupající, oproti roku 1999 se počty zdvojnásobily. V roce 1999 bylo registrováno 334 pacientů a za rok 2006 již 651 (graf 5).

**Graf 5: Celkové počty pacientů podle roků diagnózy
(n=4028)**



Graf 6: Celkové zastoupení diagnóz NHL

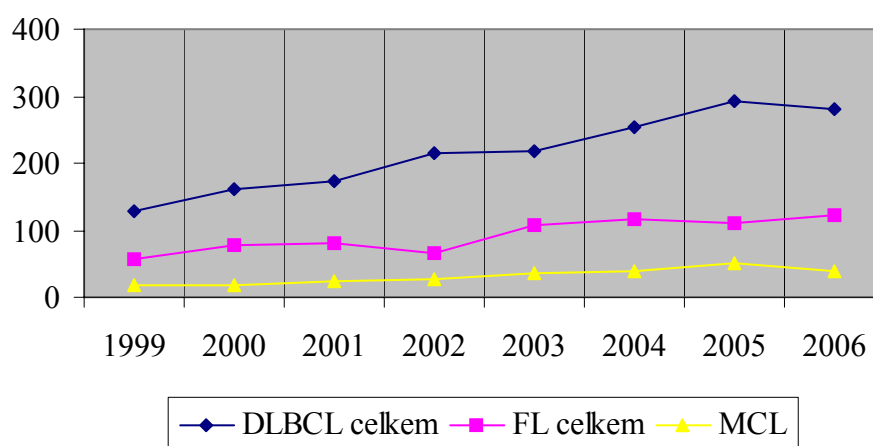


Z celkového zastoupení jednotlivých diagnóz ne Hodgkinových lymfomů nejvyšší četnost vykazuje DLBCL celk.- difuzní velkobuněčný lymfom s počtem pacientů 1797, dále FL - folikulární lymfom (počet pacientů 756), třetí nejčetnější je MCL – lymfom z plášťových buněk (počet pacientů 263), MALT – extranodální lymfom z buněk marginální zóny (počet pacientů 239), pátý B-NHL blíže neurčený (počet pacientů 210) a šestý nejčetnější B-SLL-CLL – lymfom z malých lymfocytů (počet pacientů 183) (graf 6).

Procentuální zastoupení: DLBCL celkem – 44,6%; FL celkem – 18,8%; MCL – 6,5%; MALT – 5,9%; B- NHL neurč. – 5,2%; B-SLL-CLL – 4,5%; ALCL – 2,4%; PTCL – 2,4%; UNK (neurčeno) – 1,8%; B-L – 1,1%; T-NHL neurč. – 0,9%; SMZL – 0,7%; NMZL – 0,6%; LPL – 0,6%; AILT – 0,5% a ostatní tvoří 3,4%.

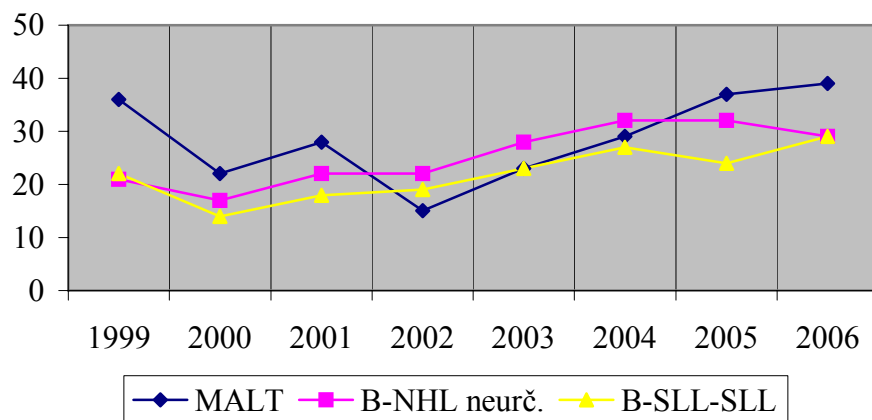
Trend zastoupení šesti nejčastějších diagnóz (DLBCL, FL, MCL, MALT, B-NHL neurč., B-SLL-CLL) v letech 1999 – 2006 byl celkem stacionární. U difusního velkobuněčného lymfomu je zaznamenán stálý nárůst, maxima dosáhl v roce 2005. Trend folikulárního lymfomu vykazuje vzestupnou tendenci, v roce 2002 byl menší pokles a maxima dosáhl v roce 2006. Lymfom z plášťových buněk vykazuje mírně vzestupnou tendenci (graf 7).

Graf 7: Vývoj zastoupení diagnóz po letech



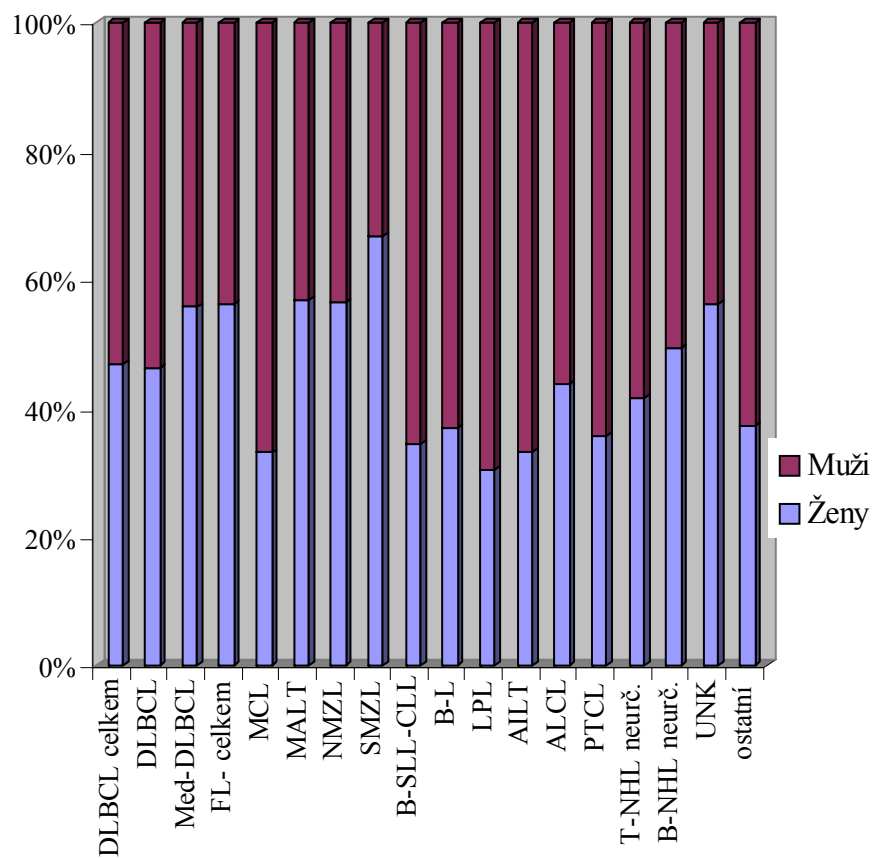
U extranodálního lymfomu z buněk marginální zóny MALT, B- NHL blíže neurčený a B-SLL-CLL lymfomu z malých lymfocytů je též trend mírně vzestupný, s poklesem v roce 2002 (graf 8).

Graf 8: Vývoj zastoupení diagnóz po letech



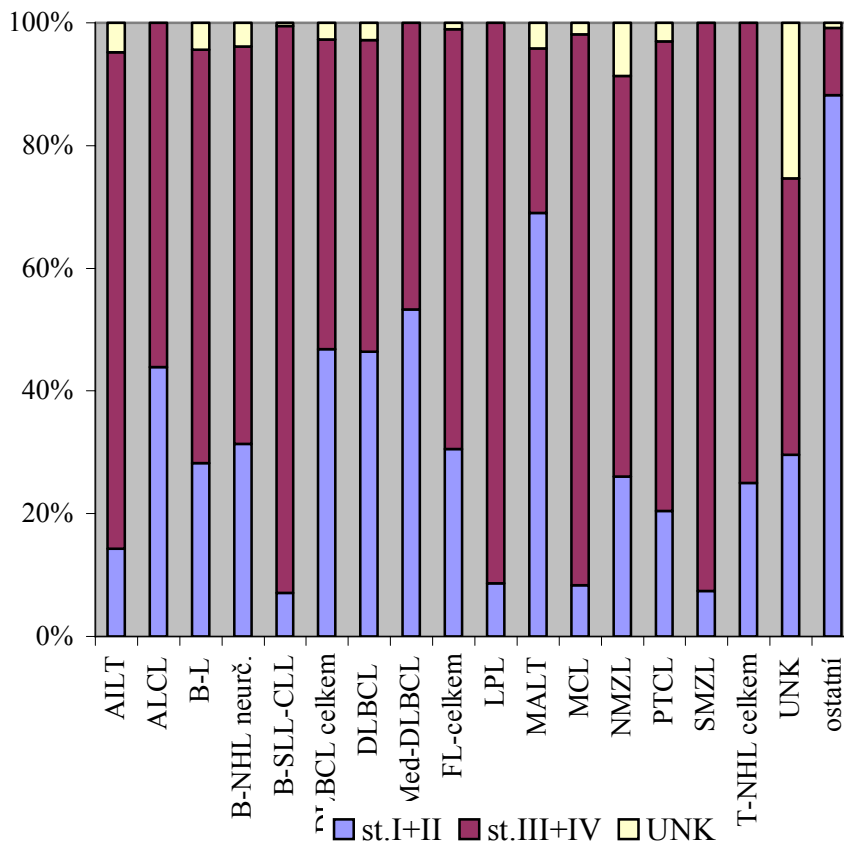
Podíl jednotlivých typů ne Hodgkinových lymfomů je v porovnání mužů a žen relativně vyrovnán (graf 9).

Graf 9: Podíl typů NHL u mužů a žen



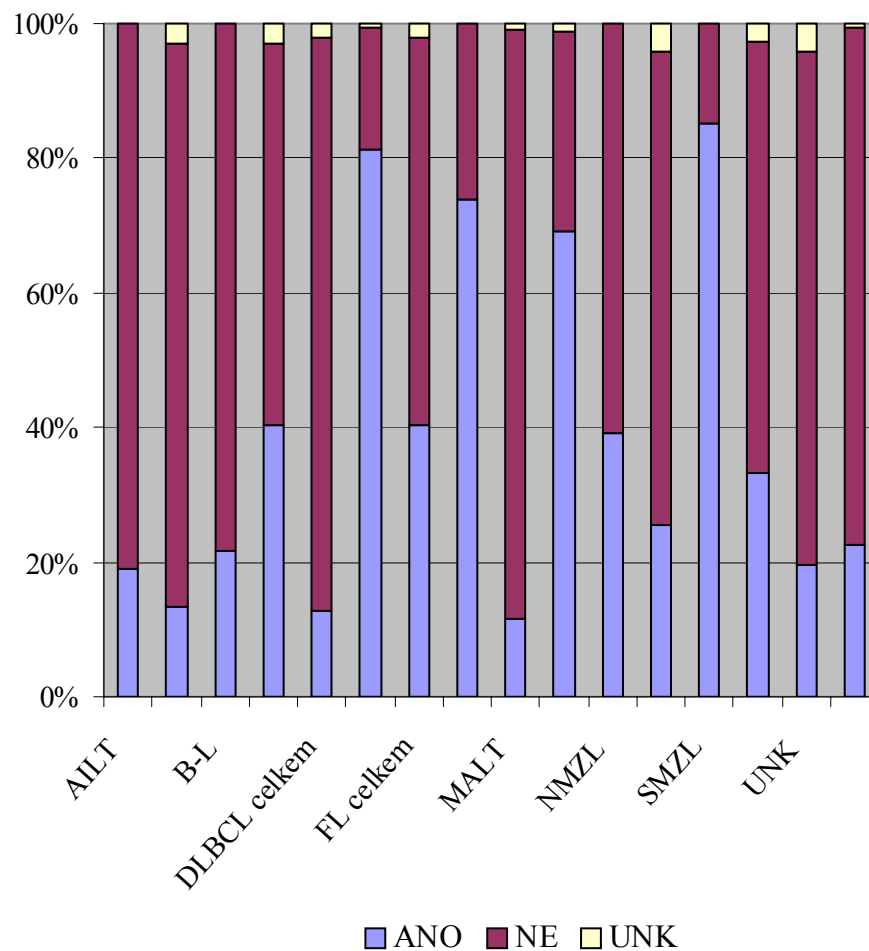
Údaje o záchytu nehodgkinských lymfomů v jednotlivých klinických stádiích ukazují, že většina typů NHL je zachycena v klinickém stadiu III. a IV. V nižších klinických stádiích byl v 70% zachycen MALT, v 53% mediastinální DLBCL (Med-DLBCL) a v 44% anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL). Naopak ve vyšších klinických stádiích byl v 92% zachycen B-SLL-CLL, též v 92% splenický lymfom z buněk marginální zóny (SMZL) a v 91% lymfoplasmocytární lymfom (LPL) (graf 10).

Graf 10: Podíl případů s klinickým st. I +II a klinickým st. III+IV u jednotlivých dg.



Z údajů o postižení kostní dřeně v době záchytu ne Hodgkinsonských lymfomů většina typů NHL kostní dřev zachycenou neměla. Opačnou tendenci vykazovaly: SMZL v 85% postižení kostní dřev, B-SLL-CLL v 81% postižení kostní dřev, dále LPL v 73% postižení kostní dřev, MCL v 69% postižení kostní dřev a v 40% B-NHL blíže neurčený (graf 11).⁽¹⁰⁾

Graf 11: Podíl případů s postižením kostní dřev u jednotlivých dg.



ZÁVĚR

Lymfoproliferativní nádorová onemocnění se řadí ke skupině chorob u nichž je pozorován stálý vzestupný trend incidence a mortality. Nejvýraznější vzestup zaznamenaly nehodgkinské maligní lymfomy. Jejich vzrůstající incidence je prakticky pozorována ve všech rozvinutých zemích. K zemím s nejvyšší incidencí se řadí Spojené státy americké, kde činila 17,1 na 100 000 obyvatel v roce 2002, z evropských zemí nejvyšší incidence dosáhla Itálie, Francie a Švédsko.

V České republice nehodgkinské maligní lymfomy v roce 2002 zaujímaly 11. místo ve srovnání s ostatními malignitami a v současnosti se jejich incidence pohybuje mezi 12-15 na 100 000 obyvatel. Tyto data jistě nehodgkinské lymfomy řadí mezi nezanedbatelná maligní onemocnění. V České republice je v posledních letech zaznamenávám neustálý vzestupný trend ve výskytu jednotlivých typů NHL. Od roku 1999 se počty registrovaných pacientů téměř zdvojnásobily.

Z celkového zastoupení jednotlivých diagnóz nehodgkinských lymfomů vykazuje nejvyšší četnost zastoupení difusní velkobuněčný lymfom, dále folikulární lymfom, lymfom z plášťových buněk, extranodální lymfom z buněk marginální zóny. Příčina tohoto pozorování není zcela jasná. Trend v zastoupení jednotlivých typů lymfomů je v letech 1999 až 2006 prakticky identický.

Bohužel z údajů registru CLSG většina typů nehodgkinských lymfomů je zachycena v pozdějších klinických stadiích, což je limitujícím prvkem kurability terapie a jsou spojeny s intenzifikovanějšími léčebnými režimy.

Možnosti prevence jsou doposud velmi omezené. Jedinou možností primární prevence je limitovat některé rizikové faktory, které představují například chemické mutageny jako herbicidy, insekticidy, pesticidy. Dále expozice radioaktivnímu záření. U infekcí eradikace *Helicobacter pylori*, který představuje riziko vzniku lymfomů asociovaných s mukózní tkání – MALT lymfomů. Nemalou roli jistě hrají v rámci sekundární prevence i preventivní onkologické prohlídky, obzvláště u rizikovějších pacientů. Jediné propracované schéma prevence je v rámci prevence terciální, tedy dispenzární péče.

SOUHRN

Maligní lymfomy jsou neoplazie vycházející z buněk lymfatického systému. Historicky se maligní lymfomy dělí na Hodgkinův lymfom a skupinu neHodgkinových lymfomů. NeHodgkinovy lymfomy tvoří skupinu velmi heterogenní. Podle imunofenotypu cca 80 % tvoří nádory z B-lymfocytů, 10 % z T-lymfocytů a 10 % neklasifikovatelné a nediferencované. NeHodgkinovy lymfomy nízké agresivity je jako skupina lymfoproliferativních onemocnění charakterizována velmi pozvolnou progresí i při generalizovaném postižení organismu, s průměrným přežitím 8 – 10 let. V případě lokalizovaného postižení (klinické stadium 1) má radioterapie kurativní účinek. Chemoterapie u generalizované formy má jen paliativní potenciál, vede k remisi, ale ne k úplnému vyléčení. Agresivní maligní lymfomy jsou charakteristické rychlým růstem lymfomových mas s tendencí k diseminaci. Do této skupiny patří onemocnění potenciálně kurativní, s mediánem celkového přežití 3 – 8 let. NHL vysoce agresivní při spontánním průběhu, bez léčebné intervence, mají medián přežití řádově v týdnech. U těchto lymfomů je zásadní chemoterapie.

Z hlediska prevence je možno definovat některé rizikové faktory, jako například virové a bakteriální infekty, imunodeficience, imunosupresivní a cytostatickou terapii, zevní chemické mutageny a radioaktivní záření. Propracované schéma terciální prevence má dispenzární péče.

U neHodgkinových lymfomů je pozorována trvalá vzrůstající incidence v rozvinutých zemích. Současná incidence se pohybuje mezi 12 – 15 nemocnými na 100 000 obyvatel. V četnosti maligních nádorů v České republice neHodgkinovy lymfomy zauímají 11. místo a to jak u mužů, tak u žen. V porovnání světové incidence neHodgkinových lymfomů mužů v roce 2002 dosáhla Česká republika 51. místa. Na 1. místě byly Spojené státy americké, jejichž incidence činila 17,1/100 000 obyvatel. Stávající situace v České republice je mapována pomocí registru Kooperativní lymfomové skupiny. Od roku 1999 do května 2007 zde bylo registrováno 4028 pacientů s neHodgkinovým lymfomem. Trend registrovaných pacientů v jednotlivých letech je stále stoupající, oproti roku

1999 se počty zdvojnásobily. Z celkového zastoupení jednotlivých diagnóz nehodgkinských lymfomů vykazuje nejvyšší četnost zastoupení difusní velkobuněčný lymfom, dále folikulární lymfom, lymfom z pláštěvých buněk, extranodální lymfom z buněk marginální zóny. Údaje o záchytu nehodgkinských lymfomů v jednotlivých klinických stádiích ukazují, že většina typů NHL je zachycena v klinickém stadiu III. a IV.

SUMMARY

The malignant lymphomas are neoplasm of the component cells of the immune system. In history there were divided into the Hodgkin's lymphoma and the non-Hodgkin's lymphomas. The non-Hodgkin's lymphomas, as a group, are tumours very heterogeneous. So in the immunophenotype 80% of lymphomas are from B-cells, 10% from T-cells and 10% not classified and differential. The non-Hodgkin's lymphomas low aggressive, as a group of lymphoproliferative disease, are characterized of very gradual progression, also in generalization form, with average survival 8-10 years. In the local stage, radiotherapy has a curable effect. In the generalization stage, chemotherapy has only palliative effect, leads to remission. The aggressive lymphomas are characterized by quickly growth of lymphoma's tissue with tendency to disseminate. In this group are disease potential curable, with average survival 3-8 years. NHL high aggressive without therapeutic intervention has average survival of weeks. There is important the role of chemotherapy.

In the prevention, there are some risks factors, for example infection, immunodeficiency, immunosuppressive therapy, external chemicals and radioactive radiation. The scheme of third prevention is as dispensary chart.

Incidence of the non-Hodgkin's lymphomas in highly developed countries indicate increasing trend. Present incidence is between 12-15/ 100 000 . In Czech republic the non-Hodgkin's lymphomas are on the eleventh place in incidence of malignant tumours. Comparing the incidence of NHL among the men's populations in the countries of the World, Czech republic in 2002 got 51. place. On the first place was USA with incidence 17,1/100 000. Situation of Czech republic is describe by registry of Czech Lymphoma Study Group. From 1999 to may 2007 there was taken into account 4028 patients with NHL. Trend in the years is still increased. The highest frequency of total representation particular diagnosis NHL has diffuse large B-cell lymphoma, further follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and lymphoma of mucosa associated lymphoid

tissue. According to data of survey NHL in clinical stages, majority of types NHL is catching in clinical stage III. and IV.

POUŽITÉ ZDROJE

1. KLENER, P. et al: *Vnitřní lékařství*, 2.vydání, Praha, Galén, 2001, ISBN 80-7262-101
2. ADAM, Z., VORLÍČEK, J. a kolektiv: *Hematologie II., Přehled maligních hematologických nemocí*, 1. vydání, Praha, GRADA Publishing, 2001, ISBN 80-247-0116-2
3. GORCZYCA, W.: *Prognostics Markers in Hematologic Oncology*, 1. published, Oxon, Taylor & Francis Group, 2006, ISBN 10 1-84184-554-X
4. MAGRATH, I. T.: *The Non-Hodgkin's lymphomas*, Baltimore , Williams & Wilkins, 1990, ISBN 0-683-05895-9
5. BELADA, D., TRNĚNÝ M. a kolektiv: *Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy*, Praha, HK CREDIT spol., 2005, ISBN 80-86780-24-4
6. ČLS JEP: *Doporučené postupy pro praktické lékaře, Non-hodgkinské lymfomy* [online] 2001, dostupno na <http://www.cls.cz/dp/2001>
7. GLOBOCAN 2002: *Summary table of cancer* [online],2002, dostupno na www-dep.iarc.fr
8. ÚZIS: *Novotvary 2004 v ČR* [online], ÚZIS Praha 2004, dostupno na www.uzis.cz
9. EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČR: *Epidemiologické analýzy* [online], 2004, dostupno na www.svod.cz
10. KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVÁ SKUPINA: *Registr NHL, 2007*, www.lymphoma.cz, není volně dostupné
11. HARDELL ET AL: *Some Aspects of the Etiology of Non-Hodgkin's Lymphoma*, Environmental Health Perspectives. Vol 106 (Suppl. 2): 679-681 (1998), <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/does/1998/Suppl.2/679-681hardell/abstract.html>

12. PEARCE, N., BETHWAITE, P.: *Increasing incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma: occupational and environmental factors*, Cancer Research 1992 Oct 1, 52 (19 Suppl): 5496s-5500s
13. SPARANO, JA, HU, X.: *Opportunistic infections and immunologic function in patients with human immunodeficiency virus associated non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy*, J Natl Cancer Inst. 1997 Feb 19, 89(4): 301-7
14. GRULICH, AE, VAJDIC CM.: *The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma*, Pathology. 2005 Dec; 37(6): 409-19