

Moderní diagnostika a léčba nehodgkinských lymfomů

MUDr. Robert Pytlík¹, MUDr. Adéla Berková^{1,2,3}, MUDr. Václav Ptáčník⁴

¹1. interní klinika – hematologie, 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

²Centrum nádorové cytogenetiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

³Ústav patologie, 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁴Ústav nukleární medicíny, 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Nehodgkinské lymfomy (NHL) jsou nádorová onemocnění se stoupající incidencí, současně však jde o jedny z nejlépe léčitelných malignit. Diagnostika a zjišťování rozsahu onemocnění se v současné době zpřesnily díky používání imunohistochemických vyšetření, molekulárně genetických metod a pozitronové emisní tomografie, základem včasné diagnostiky však dosud zůstává vysoký index podezření a správně provedený odběr vzorku. U většiny nehodgkinských lymfomů pak hraje hlavní roli immunochemoterapie, díky níž došlo ke zlepšení prognózy prakticky u všech typů B-lymfomů. Špatnou prognózu má dosud většina lymfomů z T buněk, které jsou však v naší populaci poměrně vzácné.

Klíčová slova: lymfom, pozitronová emisní tomografie, chemoterapie, radioterapie, imunoterapie.

Modern diagnosis and treatment of malignant lymphomas

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are malignant diseases with rising incidence. On the other hand, most of them belong among the best treatable cancers. Diagnostics and staging have currently improved especially due to immunohistochemistry, molecular biology studies and positron emission tomography, however, for timely diagnosis, high index of suspicion and correctly performed sample collection is essential. In most non-Hodgkin's lymphomas, immunochemotherapy plays crucial role and has improved prognosis in almost all types of B-lymphomas. Most of T-cell lymphomas have still dismal prognosis, however, these diseases are rather rare in Czech population.

Key words: lymphoma, positron emission tomography, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy.

Interní Med. 2013; 15(3–4): 105–109

Úvod

Lymfomy patří mezi nádorová onemocnění se stoupající incidencí. V České republice je každoročně diagnostikováno kolem 15 nových pacientů na 100 000 obyvatel a tento počet se každoročně zvyšuje o 3–4 %. Tento nárůst jde téměř všude na vrub nehodgkinských lymfomů, protože incidence Hodgkinova lymfomu je již více než 40 let stabilní a pohybuje se kolem tří nových pacientů na 100 000 obyvatel ročně.

Zatímco většina pacientů s Hodgkinovým lymfomem je diagnostikována mezi 20. a 40. rokem, non-Hodgkinské lymfomy jsou převážně onemocněním staršího věku. S několika významnými výjimkami (Burkittův lymfom, primární mediastinální B-lymfom, T-lymfoblastový lymfom) je medián výskytu většiny klinických jednotek mezi 55–65 lety. V populaci mezi 60–75 lety pak může věkově specifická incidence dosáhnout až 60 nových pacientů na 100 000 obyvatel této věkové skupiny ročně. Z toho vyplývá, že s těmito diagnózami se běžně setkává většina lékařů.

Klasifikace

Současná klasifikace lymfomů vychází z posledního vydání WHO klasifikace hematologických malignit z roku 2008 (1). Základem je dělení lymfomů na B a T malignity. Stranou tohoto dělení zůstává Hodgkinův lymfom, přestože i zde bylo prokázáno, že se jedná o lymfom z B buněk germinálního centra (2). Jeho genetika, klinické projevy a v neposlední řadě i léčba však zůstávají unikátní.

WHO klasifikace zahrnuje velké množství jednotek, definovaných na základě kombinace morfologických, imunologických, molekulárně biologických a klinických znaků. Je však nutno si uvědomit, že většina těchto jednotek je poměrně vzácná. Například v České republice mají dvě třetiny pacientů s nehodgkinskými lymfomy jednu ze dvou nejčastějších diagnóz, jimiž jsou difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) a folikulární lymfom (FL). DLBCL je přitom prototypem lymfomů agresivních, tedy potenciálně vyléčitelných, ale v případě selhání léčby majících špatnou prognózu. FL je naopak prototypem lymfomů indolentních, pomalu progredujících,

u kterých někdy není třeba zahájit léčbu bezprostředně po diagnóze a které i v případě relapsu mají relativně dobrou prognózu. Na druhou stranu jsou indolentní lymfomy pokládány za nevyléčitelné. T-lymfomy tvoří celkově méně než 10 % všech nehodgkinských lymfomů a většinou se chovají agresivně. Rozložení nejčastějších diagnóz, jak vychází z registru České kooperativní lymfomové skupiny (KLS) je na obrázku 1. Základní rozdělení lymfomů dle WHO klasifikace je v tabulce 1.

Diagnostika

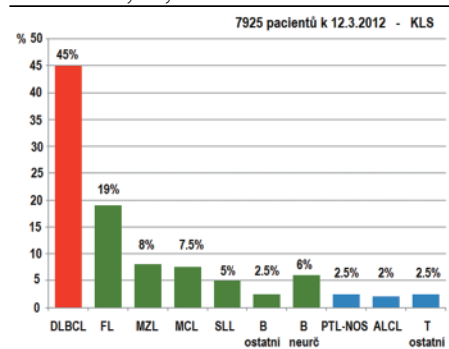
O nejnovějších pokrocích v diagnostice lymfomů má smysl hovořit pouze za předpokladu, že budou dodržována zcela základní jednoduchá pravidla, která musí být známa každému lékaři, bez ohledu na to, zda se jedná o praktického lékaře, internistu, či lékaře chirurgických oborů. Prvním pravidlem zůstává vysoký index podezření. Vzhledem k tomu, že lymfomy se mohou vyskytnout v jakémkoli orgánu v těle (přibližně třetina nehodgkinských lymfomů je primárně extranodální), je nutno na lymfom

Tabulka 1. Zjednodušená WHO klasifikace lymfoidních malignit

B-lymfoidní malignity	T a NK malignity	Hodgkinův lymfom
Prekurzorové	Prekurzorové	Nodulární lymfocytární predominantní
B-akutní lymfoblastová leukemie/lymfom	T-akutní lymfoblastová leukemie/lymfom	
Periferní	Periferní	Klasický Hodgkinův lymfom
- Chronická lymfocytová leukemie/lymfom z malých lymfocytů - Splenický B-lymfom z marginálních buněk - Vlasatobuněčná leukemie - Lymfoplazmocytový lymfom - Plazmocelulární myelom - Extranodální lymfom z buněk marginální zóny typu MALT - Nodální lymfom z buněk marginální zóny - Folikulární lymfom - Lymfom z buněk pláště - Difuzní velkobuněčný B-lymfom - Primární mediastinální velkobuněčný lymfom - Intravaskulární velkobuněčný B-lymfom - Burkittův lymfom - Neklasifikovatelný B-lymfom, se znaky mezi DLBCL a Burkittovým lymfomem - Neklasifikovatelný B-lymfom, se znaky mezi DLBCL a Hodgkinovým lymfomem	- T-prolymfocytová leukemie - T-leukemie z velkých granulovaných lymfocytů - Agresivní leukemie z NK buněk - T-buněčná leukemie dospělých - Lymfom podobný hydroa vacciniiforme - Extranodální T/NK lymfom, nosní typ - T-lymfom sdružený s enteropatií - Hepatosplenický T lymfom - Podkožní T lymfom podobný panikulitidě - Mycosis fungoides - Sezaryho syndrom - Primární kožní CD30 pozitivní T-lymfoproliferace - Primární kožní gamma-delta T-lymfom - Periferní T-lymfom, blíže nespecifikovaný - Angioimunoblastový T-lymfom - Anaplastický velkobuněčný T-lymfom, ALK pozitivní - Anaplastický velkobuněčný T-lymfom, ALK negativní	- Klasický Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza - Klasický Hodgkinův lymfom bohatý na lymfocyty - Klasický Hodgkinův lymfom, smíšená celularita - Klasický Hodgkinův lymfom, lymfocytární deplece

myslet u každé diseminované malignity, protože jde o jeden z mála případů, kdy i pacient s pokročilým nádorovým onemocněním má šanci na vyléčení či smysluplné prodloužení života. Podceňovány jsou i uzlinové syndromy, ať již generalizované či lokalizované. Není výjimkou, že pacient předtím, než se dostane k biopsii, vystřídá několik linií antibiotik, přestože nemá žádné známky infekčního onemocnění. Rovněž dávání uzlinového syndromu do příčinné souvislosti s anamnestickými protilátkami proti EBV, CMV, borrelióze či toxoplazmóze je bohužel dosud časté. U dospělých pacientů by mělo být dodržováno pravidlo „2–2“: jakákoli uzlina větší než 2 cm, která se objevila bez souvislosti s infekcí a perzistuje po dobu delší, než jsou dva měsíce, by měla být histologicky ověřena.

Obrázek 1. Poměrné zastoupení nehodgkinských lymfomů v České republice. DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom, FL – folikulární lymfom, MZL – lymfom z buněk marginální zóny (všechny podtypy souhrnně), MCL – lymfom z buněk pláště, SLL – lymfom z malých lymfocytů, PTL-NOS – periferní T-lymfom blíže neurčený, ALCL – anaplastický velkobuněčný T-lymfom



Uzlina větší než tři centimetry bez jednoznačné souvislosti s infekcí či rychle se zvětšující uzlina by pak měla být ověřena v každém případě. Podceňovat by se neměly ani nespecifické systémové příznaky, jako déletrvající suchý dráždivý kašel, teploty, profúzní noční pocení či větší ztráta hmotnosti.

I histologické ověření je nutno provádět podle určitých pravidel. V první řadě, vzorek musí být reprezentativní. Optimální je vyjmout celou uzlinu i s pouzdem, není-li to možné, pak provést klínovitou excizi. Náhodné seřiznutí uzliny může vést k tomu, že vzorek bude nedagnostický (získá se pouze část pouzdra). Jsou-li prováděny biopsie pod CT či ultrazvukovou kontrolou, je vhodné odebrat více vzorků pro případ, že některý z nich bude zhmožděný, nekrotický nebo bude obsahovat jen zdravou tkáň. Zcela je nutno odmítnout dosud na některých pracovištích prováděné aspirační punkce tenkou jehlou. I když některé práce uvádějí, že i tímto minimálně invazivním způsobem je možno diagnózu lymfomu udělat poměrně přesně – včetně určení subtypu – v České republice v současné době není patologické pracoviště, které by takovou diagnostiku rutinně provádělo, a tento zákrok vede v naprosté většině případů pouze k oddálení správné diagnózy.

Ani tradiční histologické vyšetření dnes ovšem není jednoduché. Kromě zkušeného patologa vyžaduje použití široké sady monoklonálních protilátek, která není na většině patologických pracovišť k dispozici. Proto k vyšetřovacím standardům při diagnostice lymfomů patří takzvané druhé čtení, tedy odeslání vzorku na specializo-

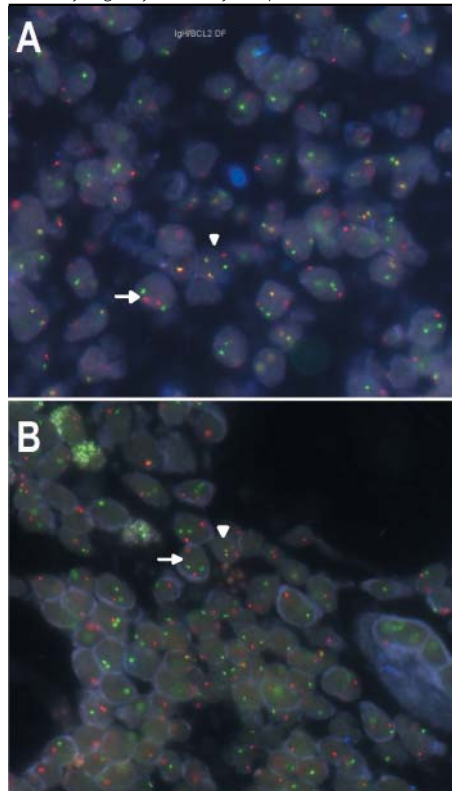
vané pracoviště. V České republice existuje několik center (většinou při fakultních nemocnicích), která jsou oprávněna k provádění druhých čtení, a tato centra vždy úzce spolupracují s kliniky, kteří se léčbou těchto onemocnění zabývají.

Pokud nejasnosti přetrvávají i po sumaci klinických, morfologických a imunofenotypických poznatků, má smysl provést další vyšetření. Molekulárně-biologické metody (PCR) jsou používány ke zjištění klonality (přestavby imunoglobulinových či T-buněčných receptů). Molekulárně cytogenetické metody (FISH) užíváme průkazu chromozomálních aberací, charakteristických pro některá onemocnění (například translokace t(14;18)(q32;q21) u folikulárního lymfomu – obrázek 2). Tato vyšetření mají čím dál tím větší význam nejen pro diagnostiku, ale i pro monitoraci léčby, k průkazu takzvané minimální reziduální nemoci, která není zjistitelná konvenčními metodami.

Zjišťování rozsahu onemocnění

Zjišťování rozsahu onemocnění (tzv. staging) je sadou vyšetření nezbytných před rozhodnutím o léčbě každého pacienta. Konvenční staging zahrnuje vyšetření fyzikální, vyšetření krevního obrazu a biochemie (při podezření na lymfom je třeba vždy pamatovat na vyšetření laktátdehydrogenázy, jejíž hodnota je nezbytná k určení prognózy většiny pacientů), celotělové CT a vyšetření kostní dřeně (trepanobiopsii). Další vyšetření jsou přidávána pouze na základě klinické situace. K vyšetřením před léčbou patří i funkční vyšetření základních orgánů (EKG, echokardiografie, spirometrie, vyšetření

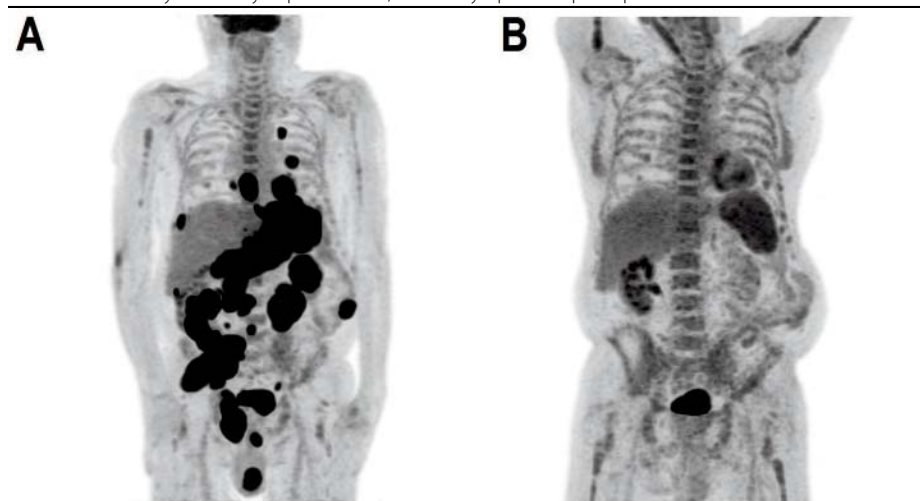
Obrázek 2. FISH na parafinových řezech, translokace t (14;18) (q32;q21), sonda typu dual fusion. Normální nález jsou dva červené a dva zelené signály (dlouhá vodorovná šipka), patologický nález jeden červený, jeden zelený a dva červenožluté či žluté (fúzní) signály (krátká svislá šipka). Označeny jsou pouze příklady. A – lymfatická uzlina, B – kostní dřeň. Všimněte si, že mnoho buněk je seříznutých, takže všechny signály tam nejsou přítomné.



štítné žlázy), která však již nepatří do vlastního stagingu.

V současné době je ke zjištění rozsahu onemocnění čím dál tím častěji používáno vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET). Toto vyšetření využívá většinou ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (FDG), která je akumulována v metabolicky aktivních tkáních včetně zánětlivých či nádorových lézí. Oba dva nejčastější klinické typy NHL (difúzní velkobuněčný B-lymfom i folikulární lyfom) jsou v naprosté většině případů FDG-avidní a minimálně u DLBCL je PET či PET-CT vyšetření (PET kombinovaný s CT přístrojem) standardem při úvodním stagingu (3). Větší význam než spolehlivější zhodnocení rozsahu onemocnění (uvádí se, že klinické stadium se při hodnocení PET-CT mění v 10–25 % případů oproti samotnému CT vyšetření) má to, že vstupní vyšetření poskytuje možnost srovnání s vyšetřením po terapii. U difúzních velkobuněčných B-lymfomů bylo prokázáno, že vymizení metabolické aktivity po terapii má větší prognostický význam, než zmenšení ložiska pozorovaného na CT (4) a v posledních letech se ukazuje, že obdobný prognostický význam má PET i u lyfomů folikulárních. Na zá-

Obrázek 3. Pozitronová emisní tomografie (PET). A – pacient před léčbou s mnohočetným uzlinovým i extranodálním lyfomovým postižením, B – tentýž pacient po úspěšné léčbě.



kladě PET vyšetření po indukční terapii je možno léčbu smysluplně modifikovat (zařadit či naopak vynechat radioterapii, případně indikovat léčbu druhé linie či autologní transplantaci). Ukázky PET vyšetření před léčbou a po léčbě jsou patrné na obrázku 3.

Terapie

Léčba ne Hodgkinských lyfomů patří k neúspěšnějším kapitolám moderní onkologie. Základem léčby prakticky všech B-lyfomů (s možnou výjimkou lyfomu lyfoblastového a lyfomů dětského věku) je chemoterapie doplněná anti-CD20 protilátkou rituximabem (imunochemoterapie). Díky imunochemoterapii došlo ke zlepšení výsledků léčby u všech lyfomů, které exprimují povrchový znak CD20.

Dosud neúspěšnějším a relativně dobře tolerovaným režimem pro většinu lyfomů je CHOP (cyklofosfamid, vincristin, adriamycin, prednison), který je užíván již od 70. let. Doplněný anti-CD20 protilátkou rituximabem (R-CHOP) je užíván již více než 10 let. Přidání monoklonální protilátky k chemoterapii výrazně zlepšilo výsledky léčby jak difúzního velkobuněčného lyfomu (tabulka 2), tak folikulárního lyfomu a několika dalších klinických jednotek (například lyfom z buněk pláště). U difúzní-

ho velkobuněčného B-lyfomu a do jisté míry i u folikulárního lyfomu, které dohromady představují zhruba 65 % všech pacientů s NHL, je režim R-CHOP v současné době standardem léčby první linie (5, 6). Použití konkrétního léčebného režimu je ovšem dáno jednak typem onemocnění, jednak věkem a fyzickou zdatností pacienta. Například u vysoce agresivního Burkittova lyfomu hrají významnou roli anti-metabolity (methotrexát, případně cytarabin), podobně agresivní lyfoblastový lyfom je léčen stejnými postupy jako akutní lyfoblastová leukemie, tj. včetně profylaxe relapsu v centrálním nervovém systému a včetně udržovací terapie. Rovněž u lyfomu z buněk pláště hraje významnou roli cytarabin. Vzhledem k tomu, že zde jde o jednu z prognosticky méně příznivých jednotek, je snaha léčbu intenzifikovat použitím vyšších dávek R-CHOPu kombinovaných s R-cytarabinem a autologní transplantací, alespoň u mladších pacientů (do 65 let) a bez výrazných komorbidit. Pro léčbu chronické lyfatické leukemie a lyfomu z malých lyfocytů je vhodnější než R-CHOP kombinace rituximabu s purinovým analogem (většinou fludarabinem) a alkylačním činidlem (cyklofosfamidem).

U některých druhů B-lyfomů má význam podávání udržovací léčby anti-CD20 protilát-

Tabulka 2. Prognóza difúzního velkobuněčného B-lyfomu v době před rituximabem a v době rituximabu

Počet rizikových faktorů dle IPI*)	Před rituximabem: 5leté přežití	S rituximabem: 4leté přežití
0–1	70 %	82 %
2	51 %	81 %
3	43 %	49 %
4–5	26 %	59 %

IPI = Mezinárodní prognostický index pro agresivní lyfomy (1993), jeden rizikový bod za: věk >60 let, LDH nad normu, celkový stav (ECOG) >1, >1 extranodální lokalizace, klinické stadium III–IV.

kou. Vliv na dobu přežití do relapsu byl zatím prokázán u folikulárního lymfomu a lymfomu z buněk pláště (7, 8). Naproti tomu význam radioterapie u nehodgkinských lymfomů klesá. Radioterapie je však stále nezastupitelná v léčbě PET-pozitivních reziduí u pacientů, kteří nejsou indikováni k další intenzifikaci chemoterapie, a možná i rozsáhlých reziduálních tumorů bez ohledu na PET pozitivitu.

Léčebnou výzvu představují T-lymfomy, u kterých, na rozdíl od B-lymfomů, nemáme dosud žádný lék, jehož význam by byl srovnatelný s anti-CD20 protilátkou. Až na některé výjimky (anaplastický velkobuněčný T-lymfom, alk-pozitivní) mají tyto choroby špatnou prognózu. K primoléčbě je většinou používán režim CHOP, pak jsou mladší pacienti (do 60–65 let) konsolidováni autologní transplantací, méně často transplantací alogenní. Žádná z těchto modalit však přesvědčivě prognózu T-lymfomů nezlepšila (9).

Léčba relapsů závisí v první řadě na druhu onemocnění. Relapsy pacientů s agresivními lymfomy mají špatnou prognózu, zejména pokud jde o relapsy časně (do jednoho roku od ukončení primoléčby) a pokud měl pacient v primoléčbě monoklonální protilátku (v případě CD20 pozitivních lymfomů). Obecně se u těchto lymfomů podává záchranná léčba většinou založená na cisplatině a vysokodávkovaných kortikoidech, případně rituximabu, následovaná autologní transplantací. Tímto způsobem se podaří vyléčit zhruba 50 % pacientů s pozdním relapsem, kteří neměli monoklonální protilátku v léčbě první linie, ale méně než 10 % pacientů s časným relapsem, kteří tuto protilátku v první linii měli (10).

Relapsy indolentních lymfomů je možno řešit různě. Opět závisí na době do relapsu, na tom, zda relaps nastal na udržovací terapii anti-CD20 protilátkou, a na rozsahu onemocnění. U některých pacientů postačí, podobně jako při diagnóze, pouhé sledování. Další je možno úspěšně léčit samotnou anti-CD20 protilátkou nebo protilátkou navázanou na radioizotop (radioimunoterapie). Účinná je rovněž léčba založená na fludarabinu či bendamustinu. U agresivnějších či rozsáhlých relapsů má rovněž místo záchranná léčba s autologní transplantací.

V poslední době se dostávají do fáze klinických studií nové léky, často založené na přesné znalosti buněčné biologie lymfomů a zaměřené na přerušení signální dráhy, která je kritická pro růst nebo přežívání nádoru. Některé z těchto léků mají potenciál ke zlepšení prognózy dosud obtížně ovlivnitelných onemocnění, jako

jsou například lymfom z buněk pláště nebo T-lymfomy. Mezi nejslibnější nové léky patří například lenalidomid, lék s imunomodulačním účinkem, který je účinný v léčbě lymfomů z buněk pláště nebo jednoho z podtypů difuzního velkobuněčného B-lymfomu (tzv. lymfom z buněk podobných aktivovaným B-lymfocytům), který má jinak horší prognózu než ostatní podtypy DLBCL (11). Bendamustin je lék vyvinutý již v šedesátých letech minulého století, ale nyní s velkým úspěchem uváděný do léčby indolentních lymfomů, chronické lymfatické leukemie či Hodgkinova lymfomu (12). Tento lék má dvojí mechanismus účinku – působí jednak jako purinový analog, jednak jako alkylační činidlo, má však méně nežádoucích účinků, než pokud jsou léky z těchto dvou skupin podány v kombinaci. V léčbě některých T-lymfomů je účinný preparát brentuximab vedotin – jde o imunokonjugát antiCD30 protilátky s cytostatikem monomethylauristatinem E (MMAE – 13). U T-lymfomů je dále zkoušen alisertib, přípravek blokující Aurora B kinázu, což je enzym potřebný k buněčnému dělení (14). Klinické studie s těmito, ale i mnohými dalšími novými léky probíhají v současné době i v České republice.

Centra pro diagnostiku a léčbu lymfomů a Česká kooperativní lymfomová skupina

Vzhledem k odborné i finanční náročnosti náležité léčby pacienti s lymfomy, bez ohledu na věk, profitují z léčby ve specializovaných centrech, což jsou buď komplexní onkologická centra, nebo centra intenzivní hematologické péče. Jak bylo uvedeno v kapitole o diagnostice, tato centra úzce spolupracují s patologií provádějícími takzvané druhé čtení. Nejpozději po potvrzení diagnózy lymfomu druhým čtením je proto vhodné pacienta do specializovaného centra předat.

Většina klinických i patologických center, která se hlouběji zabývají problematikou lymfomů, je sdružena pod hlavičkou České kooperativní lymfomové skupiny (KLS, www.lymphoma.cz). KLS spravuje registr pacientů s nehodgkinskými lymfomy, který v současné době pokrývá asi dvě třetiny lymfomů diagnostikovaných v České republice, vydává doporučení pro léčbu lymfomů a zabývá se koordinací klinických studií. Poskytuje rovněž informace o studiích sponzorovaných farmaceutickými firmami, které neběží oficiálně pod hlavičkou KLS. Kromě těchto údajů je možno na stránkách KLS najít i seznam kontaktních osob pro většinu regionů České republiky.

Závěr

V diagnostice a léčbě lymfomů bylo v poslední době dosaženo značných pokroků. Tyto pokroky však mají pro pacienta největší význam v případě časného záchytu onemocnění, což je úkol často připadající na praktické lékaře, obecné internisty či pracovníky chirurgických oborů. I přes vyjmenované pokroky je tu však skupina lymfomů, které jsou léčebně špatně ovlivnitelné. Pacienty s lymfomy – a to i v pokročilém věku – je nejlepší referovat do specializovaných center, která se léčbou těchto onemocnění zabývají. Tato centra i jednotliví lékaři jsou sdruženi v České kooperativní lymfomové skupině, která na svých webových stránkách poskytuje seznam léčebných center, léčebná doporučení (15) i seznam studií, z nichž mohou mít prospěch pacienti s obtížně léčitelnými diagnózami nebo pacienti, u kterých standardní léčba selhala.

Tato publikace vznikla za přispění grantů IGA

MZ ČR NS9791–4/2008

a MŠMT PRVOUK P27/LF1/1

Literatura

1. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO press, Geneva, Switzerland, 2008.
2. Kuppers R, Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 471–93.
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–86.
4. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4652–61.
5. Sehn LH, Donadson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5027–33.
6. Siddharta G, Vijay P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma. A meta-analysis and critical appraisal of current literature. *J Hematol Oncol* 2009 Mar 24; 2: 14. doi: 10.1186/1756-8722-2-14.
7. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 520–31.
8. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised control trial. *Lancet* 2011; 377: 42–51.
9. Procházka V, Trněný M, Pytlík R, et al. Peripheral T-cell lymphoma, unspecified – the analysis of the data from the Czech Lymphoma Study Group. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151: 103–7.
10. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4184–90.
11. Thieblemont C, Delfau-Larue MH, Coiffier B. Lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma. *Adv Hematol* 2012; 2012: 861060. doi: 10.1155/2012/861060. Epub 2012 Nov 20.
12. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1492–501.

13. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190–6.

14. Qi W, Spier C, Liu X, et al. Alisertib (MLN8237) an investigational agent suppresses Aurora A and B activity, inhibits proliferation, promotes endo-reduplication and induces apopto-

sis in T-NHL cell lines supporting its importance in PTCL treatment. *Leuk Res* 2012 Nov 12. doi: pii: S0145–2126 (12)00429–8.10.1016/j.leukres.2012.10.017 [Epub ahead of print]

Článek přijat redakcí: 19. 2. 2013
Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2013

MUDr. Robert Pytlík

*1. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
pytlirk@seznam.cz*

