

Postižení jater u nemocných s ne-Hodgkinovým lymfomem

M. Trněný¹, J. Šálková¹, J. Dlouhá¹, J. Strítěský²

¹ I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

² Ústav patologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Pavel Dunder, Ph.D.

Souhrn: Ne-Hodgkinovy lymfomy (NHL) jsou nejčastějším krevním nádorem s velmi častým extranodálním postižením. V souboru 1 712 nemocných diagnostikovaných v letech 1999–2010 jsme zachytili 79 nemocných (4,6 %) s postižením jater. V 5 případech se jednalo o primárně extranodální postižení, v 1 případě (0,015 %) o primární lymfom jater. Nejčastějším podtypem byl difúzní velkobuněčný lymfom (62,0 %), B-NHL tvořily 92,4 %. U nemocných jsme zaznamenali v 10 % výskyt HBsAg positivity. Skupina nemocných byla charakterizována nepříznivou prognózou dle mezinárodního prognostického indexu, kdy vyšší riziko mělo 85 %. Nemocní byli léčeni chemoterapií (95 %), v případě B-NHL v 77 % imunochemoterapií. S mediánem sledování 4,5 roku jsme pozorovali v celé skupině medián doby do progresu, resp. medián celkového přežití 4,6, resp. 8,4 roku. U nemocných s difúzním velkobuněčným lymfomem byl medián doby do progresu, resp. medián celkového přežití 1,4, resp. 8,4 roku. Nemocní s T-NHL mají signifikantně kratší medián přežití proti B-NHL (1,2 vs 8,4 roku, $p < 0,033$). Nemocní s B-NHL, kteří byli léčeni imunochemoterapií, měli signifikantně nižší riziko úmrtí proti nemocným léčeným jen chemoterapií s HR 0,44 ($p = 0,03$).

Klíčová slova: lymfom – ne-Hodgkinovy lymfomy – postižení jater – extranodální postižení – imunochemoterapie – rituximab

Hepatic involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma

Summary: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) represent the most frequent hematological malignancy with frequent extranodal involvement. We have identified 79 pts (4.6%) out of 1,712 patients with NHL, who were diagnosed in our center between 1999–2010. Five cases were primary extranodal lymphomas and we have observed one primary hepatic lymphoma (0.015%). The most frequent (61.3%) NHL subtype in our cohort was diffuse large B-cell lymphoma. B-NHL formed 92.4% of all lymphomas. We have observed high number of HBsAg positive patients (10%). The whole group have poor prognostic features with high number of patients (85%) with intermediate-high and high risk according to international prognostic index. The patients were treated with chemotherapy in 95%, B-NHL patients received immunochemotherapy with rituximab in 77%. The median progression free survival, resp. overall survival 4.6, resp. 8.4 years in the whole group and 1.4, resp. 8.4 years in diffuse large B-cell lymphoma were observed with median follow-up 4.5 years. The outcome of T-NHL patients was significantly worse with overall survival median 1.2 vs 8.4 years ($p < 0.033$). The patients with B-NHL treated by immunochemotherapy with rituximab had significant death risk reduction (HR 0.44, $p = 0.03$) compared to the patients treated with chemotherapy.

Key words: lymphoma – non-Hodgkin's lymphoma – hepatic impairment – extranodal involvement – immunochemotherapy – rituximab

Úvod

Ne-Hodgkinův lymfom (NHL) je heterogenní skupina lymfoproliferativních chorob, které vycházejí z B- či T-lymfocytů v různé fázi jejího vývoje. Tvoří ji více než 40 podtypů a v současnosti platná WHO klasifikace [1] zahrnuje do stejné skupiny chronickou lymfatickou leukemii (CLL), která je považována za stejnou jednotku jako lymfom z malých lymfocytů (SLL), či akutní lymfoblastovou leukemii (ALL), která je považována za stejnou jednotku jako lymfoblastový lymfom (LL). NHL se manifestují nejčastěji postižením mízních uzlin, ale u velké části nemocných, až v 80 %, nacházíme extra-

nodální postižení [2,3]. Nejčastějšími místy extranodálního postižení jsou kostní dřeň, zažívací trakt, plíce, kosti, játra a další. Postižený může být prakticky jakýkoli tělesný orgán. Za zvláštní skupinu můžeme považovat NHL, které vznikají primárně extranodálně. Sem jako nejčastější skupinu řadíme lymfomy z marginální zóny primárně extranodální, které vycházejí z MALT tkáně (mucosa-associated lymphoid tissue) a které postihují zejména zažívací trakt, ale mohou postihnout jakýkoli orgán.

Vývoj péče o nemocné s NHL podléhal dramatický vývoj a můžeme zažnamenat několik přelomových ob-

dobí. Nejprve to bylo v 70. letech minulého století, kdy byla do léčby zavedena kombinovaná chemoterapie CHOP [4], poté na přelomu století, kdy byla zavedena do léčby chimérická monoklonální protilátka rituximab (původně IDECC2B8) [5]. Současně s tím došlo k výraznému zlepšení možností hodnocení odpovědi pomocí celotělové pozitronové emisní tomografie (PET) [6] a k dalším pokrokům v oblasti znalostí týkajících se patogenese. To vše vedlo k současnému výraznému zlepšení osudu nemocných s NHL.

Cílem tohoto sdělení je přehled zkušeností našeho pracoviště s lymfomy,

Tab. 1. Charakteristika nemocných s NHL a jaterním postižením.

	NHL s jaterním postižením		DLBCL s jaterním postižením	
n	79		49	
věk	61,5 (23–81)		61,5 (23–81)	
muži/ženy	49/30	1,7 : 1,0	26/23	1,1 : 1
podtyp NHL				
DLBCL	49	61,3 %	49	100 %
FL	4	5 %		
BL	3	3,8 %		
MZL	3	3,8 %		
ostatní B-NHL	14	17,5 %		
HSTL	2	2,5 %		
ostatní T-NHL	4	5,0 %		
Klinické stadium				
I a II	4	5,0 %	3	6,0 %
IV	75	95,0 %	46	94,0 %
LDH nad normu	88,2 % ze 76		94,6 % ze 46	
Performance status 2 a více dle WHO	58,2 % ze 79		50,00 %	
Riziko dle IPI				
nízké či středně nízké	14,7 % ze 75		6	12,8 % ze 47
středně vysoké či vysoké	85,3 % ze 75		41	87,2 % ze 47
HBsAb pozitivita	10,0 % ze 60		2	5,0 % ze 40
antiHCV pozitivita	2 % z 50		1	3,0 % ze 33

NHL – ne-Hodgkinův lymfom, DLBCL – difúzní velkobuněčný lymfom, FL – folikulární lymfom, BL – Burkittův lymfom

kteří postižují játra, se zaměřením na léčebné výsledky u těchto nemocných.

Metodika

Jedná se o retrospektivní hodnocení nemocných s NHL, kteří byli na našem pracovišti diagnostikováni v letech 1999–2010. Z těchto nemocných byli vybráni ti, kteří měli postižená játra. Definice postižení jater byla: zvětšení jater palpačně a na zobrazovacích metodách se současnými patologickými hodnotami jaterních testů, ložiskové postižení jater při vyšetření zobrazovacími metodami, u části pacientů bylo postižení verifikováno histologicky. Stanovení diagnózy pomocí imunohistochemických metod bylo provedeno na jednom z referenčních pracovišť Kooperativní lymfomové skupiny, většina na Ústavu patologie 1. LF UK a VFN v Praze. Terapie nemocných byla volena podle histolo-

gického typu, rizikových faktorů a stavu nemocného. Sledování nemocných probíhalo podle standardních doporučení. Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas se zpracováním dat. Pravděpodobnost přežití byla počítána metodou podle Kaplan Maiera, rozdíl v přežití log rank testem.

Výsledky

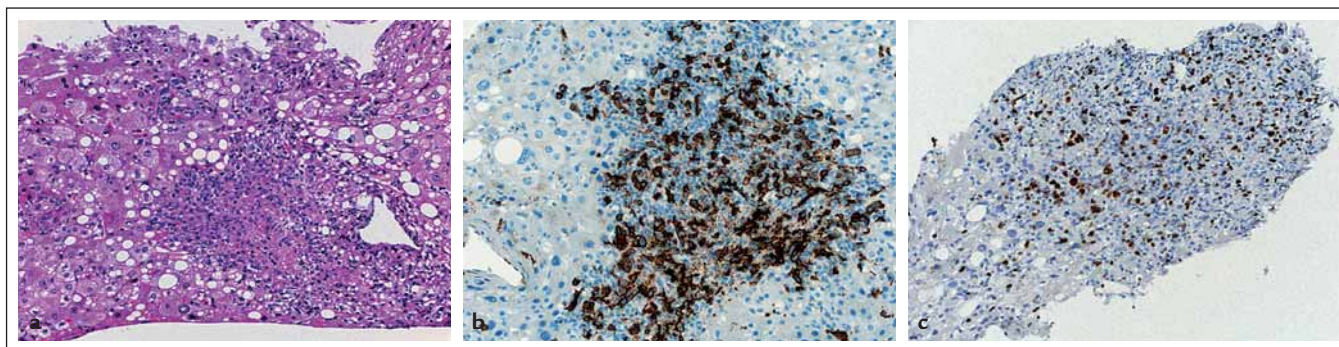
V letech 1999–2010 bylo na I. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze přijato do péče celkem 1 712 nemocných s diagnózou NHL. Nejčastějším podtypem byl difúzní velkobuněčný lymfom se 40,8 %, následovaný folikulárním lymfomem (FL) s 19,4 %. NHL vycházející z T buněk tvořily 5,8 %. Věkový medián celé skupiny byl 60 let (17–97). Extranodální postižení bylo zjištěno u 1 275 nemocných (74,5 %). Nejčastější extranodální lokalizací bylo po-

stižení kostní dřeně v 620 případech (36,2 %), zažívací trakt ve 172 případech (10,4 %), plíce a pleura v 154 případech (9,0 %), kosti v 99 případech (5,8 %), CNS v 98 případech (5,7 %), kůže v 91 případech (5,3 %) a játra v 79 případech (4,6 %).

Pouze extranodální postižení bylo zaznamenáno u 326 nemocných (19,0 %). V tomto případě bylo nejčastějším místem postižení CNS v 73 případech (22,4 %), zažívací trakt v 61 případech (18,7 %), kostní dřeň v 52 případech (16,0 %), kosti ve 31 případech (9,5 %), plíce ve 13 případech (4,0 %), játra byla součástí primárně extranodálního postižení v 5 případech (1,5 %).

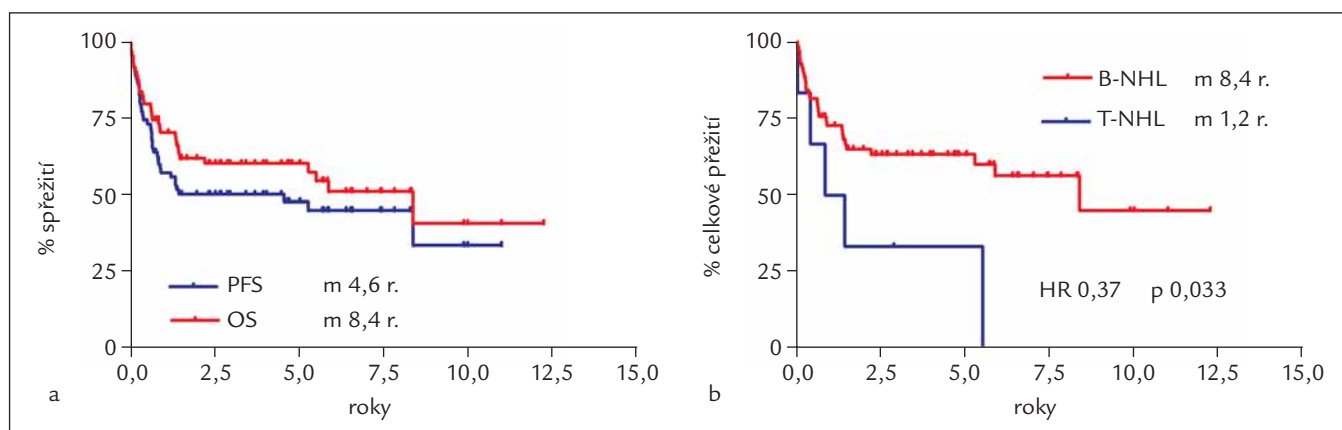
Jaterní postižení bylo zachyceno u 79 nemocných. V 74 případech se jednalo o postižení zároveň uzlinové, v 5 případech primárně extranodální a z toho v 1 případě představovala játra jedinou postiženou lokalizací. Tab. 1 shrnuje základní charakteristiky. Věkový medián byl 61,5 roku (23–81), poměr mužů a žen byl zhruba 2 : 1 (62,5 % oproti 37,5 %). Nejčastějším histologickým podtypem byl difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL) u 49 nemocných (61,5 %), následovaný folikulárním lymfomem u 4 nemocných (5,0 %), Burkittovým lymfomem a lymfomem z marginální zóny po 3 nemocných (3,8 %), T lymfomy byly diagnostikovány u 6 nemocných, z toho u 2 se jednalo o hepatosplenický γ/δ lymfom. U 14 nemocných se jednalo o jiné podtypy nebo byla diagnóza stanovena obecně jako B-NHL bez bližšího určení.

Postižení lymfomem bylo stanoveno na základě histologie z jiné lokalizace a nálezů zvětšených jater a alterací jaterních testů nevysvětlitelné jiným způsobem u 15 nemocných (19 %) a nálezů ložiskového postižení u 46 nemocných (58,2 %). Histologické vyšetření vedlo k závěru postižení jater lymfomem u 18 nemocných (22,8 %) (obr. 1). Rozsah onemocnění byl v 75 případech (96 %) hodnocen jako klinické stadium (KS) IV, ve 3 případech jako KS II a v jednom jako KS I. Hladina LDH byla hodnotitelná u 76 nemoc-



Obr. 1. Imunohistochemický obraz nálezu jater postižených lymfomem.

a: hematoxylin-eozin (zvětšeno 20krát), b: CD20 (zvětšeno 20krát), c: MIB1 (zvětšeno 20krát) (laskavostí as. MUDr. J. Stříteského, CSc.).



Graf 1. Pravděpodobnost přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) u celé skupiny nemocných (a) a srovnání OS u B-NHL a T-NHL (b).

ných a z nich byla u 67 (88,2 %) zvýšená. Celkový stav hodnocený podle WHO „performance score“ (PS) byl stanoven jako 0 či 1 u 33 nemocných (41,8 %), jako 2 a vyšší u 46 nemocných (58,2 %). Riziko podle mezinárodního prognostického indexu (IPI) bylo hodnoceno jako nízké či středně nízké u 11 nemocných (14,7 %), jako středně vysoké či vysoké u 64 nemocných (85,3 %).

Výsledky HBsAg byly k dispozici u 60 nemocných, z nich mělo 6 (10,0 %) pozitivní nález, HCV pozitivita měřená protilátkami byla k dispozici u 50 nemocných a u 1 byl nález pozitivní (2,0 %).

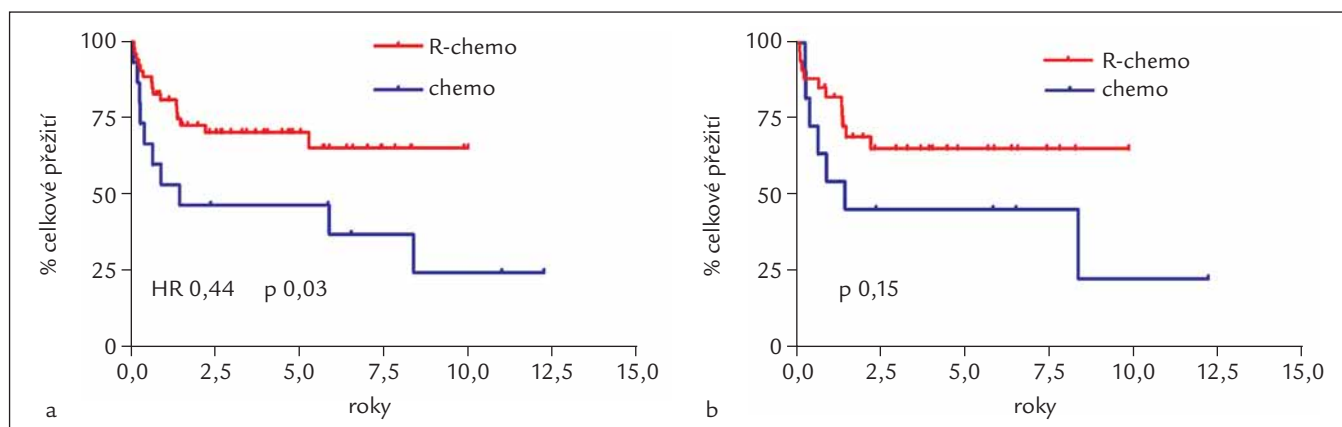
Při hodnocení největší skupiny (49 nemocných) lymfomu s jaterním postižením, DLBCL, byly zaznamenány následující charakteristiky (tab. 1). Jednalo se o skupinu se srovnatelným zastoupením mužů ($n = 26$) a žen ($n = 23$) s věkovým mediánem 61,5 roku (23–81).

Pokročilé klinické stadium IV bylo pozorováno u 94 % nemocných, vyšší hladina LDH u 44 nemocných (93,6 %), špatný PS (≥ 2) u 30 nemocných (61,2 %) a středně vysoké či vysoké riziko dle IPI u 41 nemocných (87,2 %). Pozitivita HBsAg byla zachycena u 2 ze 40 nemocných (5,0 %) a pozitivita HCV u 1 ze 33 nemocných (3,0 %).

Celkem 76 nemocných bylo léčeno chemoterapií, 3 nemocní zemřeli před zahájením léčby, ze 49 nemocných s DLBCL bylo léčeno 46 nemocných. Většina nemocných byla léčena zároveň rituximabem (77 % z B-NHL) nebo alemtuzumabem (33 % z T-NHL) a chemoterapií založenou na podání antracyklinového režimu. Nejčastějším režimem byla chemoterapie CHOP (cyklofosamid, adriamycin, vinkristin, prednizon), případně v eskalovaných variantách (MegaCHOP, MaxiCHOP), celkem tak bylo léčeno 82 % nemocných celého souboru a 93 % nemoc-

ných s DLBCL. Léčebná odpověď byla hodnotitelná u 64 nemocných z celého souboru (u 10 nemocných nebyla hodnotitelná z důvodu časného úmrtí, 1 z důvodu předání na jiné pracoviště) a u 39 nemocných s DLBCL. Objektivní odpověď byla dosažena u 84 % nemocných s NHL (59 % kompletních remisí – CR, nebo nepotvrzená CR – CRu) a u 85 % s DLBCL (CR u 67 %). U 13 %, resp. u 15 % byl výsledek léčby hodnocen jako časná progresie.

Medián sledování celého souboru byl 4,5 roku. Medián celkového přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) byl v celém souboru 8,4 a 4,6 roku. Nemocní s T-NHL měli signifikantně horší pravděpodobnost celkového přežití proti nemocným B-NHL s mediánem 1,2 roku oproti 8,4 roku ($p = 0,033$) (graf 1). Nezaznamenali jsme rozdílnou pravděpodobnost přežití u nemocných s agresivním či indolentním B-NHL. Medián OS a PFS u nemocných s DLBCL byl



Graf 2. Pravděpodobnost celkového přežití (OS) u skupiny nemocných s B-NHL (a) a skupiny nemocných s DLBCL (b) podle léčby – imunochemoterapie s rituximabem (R-chemo) proti nemocným léčeným jen chemoterapií (chemo).

Tab. 2. Léčba a hodnocení odpovědi u nemocných.

	NHL s jaterním postižením	DLBCL s jaterním postižením
n	79	49
chemoterapie	76 (96,2 %)	46 (98 %)
CHOP (like)	63 (82,3 %)	43 (93,4 %)
s nižší intezitou	12 (17,1 %)	3 (6,5 %)
rituximab (% z B-NHL)	54 (77,1 %)	35 (76,1 %)
alemtuzumab (% z T-NHL)	2 (33,3 %)	
ASCT	15 (19,7 %)	11 (23,9 %)
výsledek léčby z hodnotitelných	64	39
CR/CRu	38 (59,3 %)	26 (66,6 %)
PR	16 (25,0 %)	7 (17,9 %)
SD	2 (3,1 %)	0
progrese	8 (12,5 %)	6 (15,4 %)

CHOP – cyklofosamid, adriamycin, vinkristin, prednizon, ASCT – autologní transplantace krevetvorných buněk, CR/CRu – kompletní remise/kompletní remise nepotvrzená, PR – parciální remise, SD – stabilní onemocnění

8,4 a 1,4 roku. U nemocných s DLBCL byly zaznamenány všechny události (progrese, resp. úmrtí) do 2 let od diagnózy (vyjma 1 pozdní za více než 8 let). Prognóza nemocných s B-NHL se signifikantně zlepšila zavedením rituximabu do léčebného schématu. Nemocní léčení imunochemoterapií měli signifikantně menší riziko úmrtí (HR 0,44, $p = 0,03$) oproti nemocným léčeným jen chemoterapií s pravděpodobností OS ve 3 letech 70,4 % pro R-chemo vs 46,7 % pro skupinu jen s chemoterapií. Stejný trend, byť ne signifikantní ($p = 0,15$), byl zaznamenán u DLBCL s 65,3 % vs 45,5 % (graf 2).

Z 5 nemocných, s primárně EN lokalizací, se ve 4 případech jednalo o nemocné s DLBCL. Jedna nemocná zemřela před zahájením léčby, 1 nemocný zemřel na primárně progredující onemocnění a 1 nemocný zemřel v kompletní remisi na toxicitu léčby. Jeden nemocný s DLBCL, u něhož byla játra jediným místem postižení, dosáhl po léčbě kompletní remise, která trvá již 7. rok.

Diskuze

Prognóza NHL je velmi heterogenní. Je dána zejména histologickým podtypem NHL [3,7], ale heterogenní je

i uvnitř jednotlivých podskupin. V nich jsou stále zatím nejdůležitějším praktickým prognostickým systémem klinické skórovací indexy, zejména IPI – mezinárodní prognostický index [8], případně jeho modifikace pro jednotlivé typy lymfomů.

Mezi základní prognostické parametry patří rozsah postižení definovaný klinickým stadiem a také počet postižených extranodálních (EN) orgánů. Celkově je u nemocných s NHL nacházeno postižení EN orgánů až u 80 % nemocných [2,3]. Postižení některých z nich, jako např. primární CNS, se vydělují jako samostatné jednotky se zvláštním léčebným přístupem. Postižení jater u NHL bývá uváděno v poměrně širokém rozmezí mezi 3 a 27 % [9–13], když většina dat uvádí frekvenci pod 10 %. V našem souboru nemocných s NHL se jednalo o 4,6 % ze všech diagnostikovaných případů. V drtivé většině případů se jednalo o nodální lymfom spolu s extranodálním postižením. Pouze u 5 nemocných se jednalo o primárně extranodální lymfom, v 1 případě šlo o HSTL a ve 4 o DLBCL a z toho pouze v 1 případě o primárně jaterní lymfom. Tato forma postižení je vzácná a i v naší sestavě tedy představuje pouze 0,05 % ze všech NHL a 0,3 % z primárně extranodálních. Podstatně častější zastoupení měly B-NHL (92,5 %). Je překvapivé, že u nemocných s hepatosplenickým γ/δ lymfomem bylo jednou detekováno i postižení uzlinové.

Etiologicky bývá se vznikem části lymfomů spojována HCV infekce, včetně primárně jaterního NHL [14,15]. V naší sestavě jsme neprokázali vyšší incidenci HCV infekce, prokázali jsme ji pouze u 1 nemocného. Částečně překvapivý byl nález vyššího záhytu HBsAg pozitivita 10 %, což je výrazně vyšší než prevalence pod 1 % udávaná pro ČR. O možné etiologické souvislosti se lze dohadovat. Nález je důležitý z praktického pohledu, všichni nemocní jsou vyšetřeni na přítomnost HBV DNA a ještě před zahájením léčby je indikováno profylaktické podávání antivirotik. U žádného nemocného jsme v průběhu léčby nezaznamenali významnější jaterní komplikace.

Z pohledu rizikových faktorů patřil soubor mezi výrazně rizikové – více než 90 % bylo diagnostikováno v pokročilém klinickém stadiu IV, téměř 90 % nemocných mělo zvýšenou hladinu LDH, performance status byl ve více než 50 % stupně 2 a vyšší, riziko dle IPI bylo středně vysoké či vysoké v 85 % případů.

NHL patří mezi choroby, kde došlo za posledních 15 let k výraznému zlepšení přežití, platí to zejména pro některé podtypy, na prvním místě pro DLBCL, který tvoří více než 40 % všech nově diagnostikovaných lymfomů v ČR [3] a v této sestavě tvořil 61,5 %. V historii léčby lymfomů došlo k prvnímu významnému přelomu před 40 lety, kdy byla zavedena kombinovaná chemoterapie s antracykliny, režim CHOP [4], a druhým zlomem bylo zavedení rituximabu do léčby lymfomů. Rituximab byl u lidí poprvé použit před 20 lety [16], do standardní léčby indolentních lymfomů byl zaveden před 15 lety [5] a jako imunochemoterapie signifikantně zlepšil osud nemocných s DLBCL [17] i s folikulárním lymfomem včetně udržovací terapie [18,19]. Naposledy bylo prokázáno signifikantní zlepšení při udržovací terapii s lymfomem z pláštěvých buněk [20].

V našem souboru byli všichni nemocní, kromě 3, kteří zemřeli před zahájením léčby, léčeni chemoterapií, kdy

nejčastějším režimem v 82 % byl CHOP (u DLBCL v 93 %). Tři čtvrtiny nemocných s B-NHL byly léčeny imunochemoterapií – kombinací s rituximabem, 2 ze 6 nemocných s T-NHL byli léčeni anti-CD52 protilátkou alemtuzumabem v kombinaci s chemoterapií. Vysokodávkovaná terapie s ASCT byla použita ve 20 %, resp. 23 %. Celková odpověď byla poměrně vysoká – 84 %, resp. 85 %, s dosažením kompletní remise u 59 %, resp. 67 %. Výsledky přežití byly signifikantně lepší u B-NHL ve srovnání s T-NHL, což odpovídá publikovaným údajům. Pokud jsme analyzovali B-NHL samostatně, pak je nutno PFS i OS hodnotit jako neuspokojivé s hodnotami kolem 50 % v 5 letech pro oba parametry, jak pro celou skupinu B-NHL, tak pro nemocné s DLBCL. Výrazné zlepšení výsledků znamenalo i v této skupině zavedení rituximabu do léčebného schématu. Výsledky jsme srovnali jednak s klíčovými studiemi Coiffiera et al [17], která byla zaměřena na DLBCL u nemocných starších 60 let. V naší sestavě byl nižší medián věku 61,5 roku oproti 69 letům, na druhou stranu byla naše skupina prognosticky výrazně horší – středně vysoké či vysoké riziko dle IPI bylo v 87 % oproti 53 %. Pokud srovnáme pravděpodobnost OS ve 2 letech u nemocných léčených imunochemoterapií, jsou výsledky v naší a Coiffierově studii srovnatelné, 69,1 % oproti 70 %. Výsledky jsme srovnali s nálezy naší studie zaměřené na mladší nemocné s DLBCL (věkový medián 46 let, 19–64, v současné kohortě byl 61,5 roku, 23–81), ale jinak se jednalo o nemocné s obdobným prognostickým nepříznivým profilem, léčené výrazně intenzivnějším protokolem R-Mega-CHOP/ESHAP/BEAM [21]. Při srovnání PFS, resp. OS ve 3 letech ve skupinách léčených imunochemoterapií v souboru s jaterním postižením oproti historické kohortě mladších nemocných léčených intenzivně byla pozorována pravděpodobnost PFS 52,6 % pro DLBCL s jaterním postižením vs 74 % a OS 65,3 % vs 76 %.

Za zajímavé lze považovat i pozorování nemocného s primárně jaterním DLBCL, s bulky postižením nad 10 cm, s vysokou hladinou LDH, který byl léčen imunochemoterapií R-CHOP, dosáhl kompletní remise PET negativní, v níž žije již 7 let. Naopak diagnóza hepatosplenického lymfomu bývá spojena s velmi špatnou prognózou [22]. Jeden z našich nemocných zemřel na komplikace intenzivní protinádorové terapie, druhý dosáhl kompletní remise, v níž setrval překvapivě dlouho, a zemřel bez přítomnosti choroby 6 let od stanovení diagnózy.

Závěr

Můžeme shrnout, že u nemocných s NHL jsme pozorovali jaterní postižení u 4,6 % nemocných, když drtivá většina měla postižení i nodální, a pouze 6,3 % z nich mělo postižení primárně extranodální. Nejčastějším podtypem byl DLBCL s 61,2 %. Postižení jater je u NHL spojeno s dalšími rizikovými faktory a drtivá většina patří do skupiny s nepříznivou prognózou. Výsledky léčby se zejména u B-NHL výrazně zlepšily po zavedení rituximabu a při srovnání s historickými daty výsledky odpovídají stejně rizikovým nemocným. Nemocní s T-NHL mají signifikantně horší prognózu.

Práce byla podpořena financováním ze zdroje PRVOUK-27/LF1/1.

Literatura

1. Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2008.
2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998; 16: 2780–2795.
3. Trnec M, Vášová I, Pytlík R et al. Distribuce podtypů non-hodgkinského lymfomu v České republice a jejich přežití. Klin Onkol 2007; 20: 341–348.
4. Gottlieb JA, Gutterman JU, McCredie KB et al. Chemotherapy of malignant lymphoma with adriamycin. Cancer Res 1973; 33: 3024–3028.
5. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998; 16: 2825–2833.
6. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 579–586.

7. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909–3918.
8. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
9. Bach AG, Behrmann C, Holzhausen HJ et al. Prevalence and imaging of hepatic involvement in malignant lymphoproliferative disease. *Clin Imaging* 2012; 36: 539–546.
10. Civardi G, Vallisa D, Berte R et al. Focal liver lesions in non-Hodgkin's lymphoma: investigation of their prevalence, clinical significance and the role of Hepatitis C virus infection. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2382–2387.
11. Baumhoer D, Tzankov A, Dimhofer S et al. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease. *Histopathology* 2008; 53: 81–90.
12. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer* 2012; 118: 4166–4172.
13. Castellani R, Bonadonna G, Spinelli P et al. Sequential pathologic staging of untreated non-Hodgkin's lymphomas by laparoscopy and laparotomy combined with marrow biopsy. *Cancer* 1977; 40: 2322–2328.
14. Noronha V, Shafi NQ, Obando JA et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53: 199–207.
15. Viswanatha DS, Dogan A. Hepatitis C virus and lymphoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1378–1383.
16. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457–2466.
17. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
18. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417–1423.
19. 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 controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42–51.
20. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 520–531.
21. Trnėny M, Pytlík R, Belada D et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, intensive induction and high-dose consolidation: the final analysis of the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM (R-MEB) trial. *Blood* 2007; 110: 14A.
22. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83: 283–292.

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: trneny@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 16. 5. 2013