Ne-Hodgkinovy lymfomy v seniorském věku

Andrea Janíková

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Stárnutí populace je spojeno se zvyšující se incidencí ne-Hodgkinových lymfomů (NHL), které povede i k větší potřebě léčby u starších (> 65 let) a velmi starých osob (> 80 let). Starší pacienti představují skupinu se značnými léčebnými obtížemi kvůli přidruženým onemocněním a poměrně zúženému spektru léčebných možností. Straší pacienti (> 80 let) jsou také jen výjimečně zařazováni do klinických studií. Za poslední dvě dekády bylo dosaženo podstatného zlepšení léčebných výsledků u pacientů s NHL, které je dáno jednak zavedením monoklonálních protilátek a také úvodních intenzivních režimů. Na druhou stranu, poměrně málo je známo o účinnosti intenzivní i alternativní léčby u seniorů. V následujícím sdělení shrnujeme dostupná data jednak z obecného pohledu (specifika stárnoucího pacienta, stárnutí populace v ČR, distribuce lymfomů v seniu), jednak se u nejčastějších podtypů snažíme shrnout data z klinických studií a formulovat alespoň rámcová doporučení.

Klíčová slova: lymfomy, NHL, starší pacienti, stárnutí.

NonHodgkin lymphomas in elderly patients

An aging of population is coupled with an age-associated increase in incidence of NonHodgkin lymphomas (NHL), which will lead to a greater need for management in the elderly (>65 years) as well as very elderly (>80 years) individuals. Elderly patients represent a subgroup with higher treatment difficulties, because of comorbidities and smaller spectrum of treatment choice. Elderly patients (> 80 years) are only rarely included in the clinical trials. There is considerable improvement in clinical outcome in the NHL management over the last two decades, caused by introduction of monoclonal antibodies and intensive initial therapy. On the other hand, little is known of the effectiveness of standard and also alternative therapy options for older patients. In this review, we summarize the available data from the global perspective, and select results from clinical studies to make basic treatment recommendations.

Key words: lymphomas, NHL, elderly patients, aging.

Úvod

Výskyt nehodgkinových lymfomů (NHL) je v celosvětovém měřítku značně rozdílný a je dán geografickou polohou, pohlavím, etnickou příslušností a věkem (1). Celkově lze říci, že incidence NHL zejména v rozvinutých zemích stále mírně stoupá. Částečně je to jistě dáno zlepšením osvěty a časnější diagnostikou lymfomů, ale také celkovým stárnutím populace především v zemích Evropy a Severní Ameriky. Podíl lymfomů na celkovém množství nádorů dospělých se uvádí 4–5 % (2). B-lymfomy převažují především ve Spojených státech amerických a zemích západní Evropy (cca 90 % všech NHL),

nejčastějším podtypem u dospělých je difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL; cca 25–40 % všech NHL), na druhém místě pak folikulární lymfom (cca 15–30 % všech NHL). Primárně extranodální manifestaci vykazuje asi 30–50 % lymfomů (2). Nehodgkinovy lymfomy jsou o něco častější u mužů než u žen, jejich výskyt stoupá s věkem prakticky u všech podtypů (3, 4).

Celkové přežití pacientů s lymfomy se v průběhu posledních dvou desetiletí výrazně zlepšilo s největším prodloužením přežití u pacientů s DLBCL a folikulárním lymfomem. Pětileté přežití se u pacientů s NHL zlepšilo mezi obdobími 1999–2001 a 2005–2007 z 53 % na cca 60 % (5).

Toto zlepšení je ale podstatně méně vyjádřené u pacientů starších (≥ 75 let) (6, 7). Nicméně, v některých epidemiologických studiích bylo pozorováno celkové prodloužení života starších pacientů srovnatelné s mladšími, ale týkalo se jen léčených pacientů s dobrou tolerancí léčby (3).

Z praktického hlediska je třeba vědět, že výsledky z klinických studií (a tzv. zlaté standardy léčby) nejsou zcela aplikovatelné na skupinu starších pacientů. Velmi zjednodušeně lze říci, že mnohdy velmi pěkné celkové léčebné výsledky dosahované u některých lymfomů (například Hodgkinův lymfom nebo DLBCL), jsou u starších pacientů podstatně horší. Navíc je velmi

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D., Janikova.Andrea@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(3): 128–133

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2017

těžké definovat „staršího“ (= elderly) pacienta, neboť ani v literatuře není tato hranice definována jednotně. V oblasti lymfomů považujeme za prognosticky významnou věkovou hranici 60 let, která rovněž figuruje v řadě notoricky známých prognostických skórovacích indexů lymfomů. Hranice 60–65 let je zpravidla uplatňována u velmi intenzivní léčby jako transplantace kostní dřeně, vysokodávkovaná chemoterapie a také u některých intenzivních konvenčních režimů (eskalovaný BEACOPP u Hodgkinova lymfomu, R-CODOX-M/R-IVAC u Burkittova lymfomu apod.). Tato léčba není zpravidla u pacientů šedesátiletých a starších únosná. V případě většiny ostatních režimů (R-CHOP, platinové režimy, bendamustin apod.) není již věk zcela minimálně v rozsahu 60–75 let žádnou zásadní překážkou a limitující jsou především celkový stav, tzv. biologický věk a přidružené limitující choroby. Po 80. roce věku jsou i výše uvedené konvenční režimy chemoterapie zpravidla pro většinu nemocných neakceptovatelné, ale je možné podávat s poměrně dobrým úspěchem i v redukováných dávkách (tzv. R-miniCHOP s podstatnou redukcí hlavních komponent kombinace) nebo i úplným vynecháním některého z léků (8, 9, 10, 11).

S nástupem tzv. biologických léčiv lze předpokládat změnu obecných dosud platných principů léčby starších pacientů. Jde o heterogenní skupinu látek s o mnoho nižší toxicitou ve srovnání s chemoterapií a přece velmi dobrou účinností. Jde především o léky na bázi monoklonálních protilátek (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab), konjugovaných protilátek (ibritumomab tiuxetan, brentuximab vedotin), nebo tzv. malé molekuly – inhibitory specifických metabolických drah (ibrutinib, idelalisib) či léky ovlivňující imunitní mikroprostředí (lenalidomid). V souvislosti s cílenou biologickou léčbou je třeba zdůraznit, že v současné době možné podání pouze (s výjimkou rituximabu) v rámci klinických studií. Dostupnost takovéto léčby v nejbližších lze očekávat spíše u vybraných skupin pacientů, podání bude patrně nadále možné pouze na centrech intenzivní hematologické péče.

Klíčovým parametrem v léčbě starších a křehkých pacientů je určení správné diagnózy, proto je nutné v rámci možností vždy udělat maximum. Správná diagnóza je určující ve volbě adekvátní léčebné strategie. Většina pacientů starších 80 let zemírá v souvislosti s progresí

lymfomu (12). Na druhou stranu mnoho pacientů s minimálními či žádnými příznaky může zejména s indolentními typy lymfomů profitovat i z pouhé observace bez léčby. I když i u starších nemocných lze uplatňovat obecné pravidlo, že agresivní lymfomy jsou potenciálně kurabilní a indolentní nevyléčitelné, cílem léčby u této věkové skupiny není vždy úplné vyléčení. Spíše jde o účinnou a pokud možno minimálně toxickou dlouhodobou kontrolu příznaků nemoci a udržení individuálně přijatelné kvality života.

Stárnutí populace a výskyt lymfomů v ČR

Populace České republiky, stejně jako mnoha dalších vyspělých zemí „stárne“, to znamená že vzrůstá proporce lidí ve vyšším postproduktivním věku. Zatímco v roce 1970 bylo ve věku 75 let a více 3 617 lidí/100 000 obyvatel, v roce 2013 to bylo již 6 773, což je zhruba dvakrát více (13). Pokud se podíváme na výskyt lymfomů v české populaci, celková incidence všech zhoubných novotvarů za rok 2014 byla 784 případů/100 000 obyvatel a rok, přičemž případů Hodgkinova lymfomu bylo hlášeno 2,7 a neHodgkinových lymfomů 14,5 případů/100 000 obyvatel a rok. Hodgkinovy i neHodgkinovy lymfomy patří mezi vzácné nádory a jejich celkový podíl na incidenci všech zhoubných novotvarů v ČR za rok 2014 přesáhl lehce 2 % (13).

Distribuce jednotlivých podtypů neHodgkinových lymfomů se mírně mění s věkem. Například výskyt difuzního velkobuněčného B-lymfomu je ve skupině pacientů mezi 60–70 lety asi 43%, u pacientů starších 80 let je to už 55%, naopak u folikulárního lymfomu je incidence u lidí mezi 60–70 lety asi 15–16 %, u pacientů starších 80 let klesá však na pouhých 7% všech NHL. U ostatních podtypů lymfomů je frekvence výskytu u pacientů v průběhu senia zhruba stejná (mantle cell lymfom, lymfomy marginální zóny, T lymfomy (nepublikovaná data z registru České lymfomové skupiny)). Hodgkinovy lymfomy jsou chorobou postihující spíše mladší jedince (asi 90 % pacientů je mladších 60 let).

Specifika pacienta s lymfomem staršího věku

S narůstajícím věkem dochází nejen k častějšímu výskytu lymfomů, nádorů, ale také tzv. populačních chorob (onemocnění kardiovaskulárního systému, diabetu, apod.) a jejich

komplikací. Klinický přístup ke staršímu pacientovi s lymfomem musí tak být komplexní a věk sám o sobě není a nemůže být dostatečným vodítkem léčebné strategie. Na jedné straně starší nemocný vykazuje alterace v biologii tumor-hostitel, má často řadu přidružených limitujících onemocnění, což vede k odlišné farmakokinetice a farmakodynamice léků a může být důvodem horších léčebných výsledků (15, 16). Je také známo, že imunitní systém starších pacientů vykazuje horší výkonnost a chybovost v oblasti humorální i celulární imunity (17, 18). Starší pacienti také vyvinou častěji kardiotoxicitu, neurotoxicitu, selhání ledvin a mukosiditu. Na druhé straně, přes všechny odlišnosti ve srovnání s mladšími nemocnými, některé studie ukazují, že pokud jsou starší pacienti léčeni relevantní léčbou v požadované intenzitě, dosahují výsledků podobných jako mladší populace (3, 17).

Z výše uvedeného je patrné, že individuálně stanovený léčebný plán je pro staršího pacienta naprosto zásadní. Pro odhad celkové „kondice“ staršího pacienta se v praxi používají nejružnější skóre a indexy. Jedním z velmi podrobných a komplexních systémů je tzv. CGA (Comprehensive Geriatric Assessment), který sestává z řady dílčích testů a dělí pacienty na skupiny: „fit“, „unfit“ a „frail“ (křehký) (19). Testy obsažené v CGA jsou ADL škála (ADL=Assessment of daily living – zaměřená na elementární denní aktivity – jezení, převlékání, mytí...), IADL škála (cílená na sociální funkce jako nákup, telefonování...), zhodnocení komorbidit (CIRS-G), Mini Mental State Examination, nutriční vyšetření a zhodnocení socio-ekonomického zázemí (20, 21).

Klasifikace lymfomů

Klasifikace lymfomů je stálým předmětem kontroverzí a hledání konsenzu ve světle nových klinických zkušeností a prohlubujících se poznatků o zákonitostech nitra i povrchu nádorových buněk. Aktuální revidovaná klasifikace WHO (World Health Organization) zahrnuje parametry morfologické, imunofenotypické, genetické a klinické. Tato klasifikace sdružuje veškeré malignity vycházející z buněk hematopoetických a lymfoidních tkání a podléhá aktualizaci zhruba každých 10 let, v současné době je platná poslední revize z roku 2016 a zahrnuje pět základních kategorií (22):

- Zralé B-buněčné neoplazie
- Zralé T-buněčné neoplazie

- Hodgkinův lymfom
- Posttransplantační lymfoproliferace
- Neoplazie z histiocytů a dentrických buněk

Z praktického hlediska lze lymfomy rozdělit podle biologického chování na dvě kategorie: lymfomy nízce agresivní (indolentní) a agresivní.

Agresivní B-lymfomy

Do této skupiny bychom zařadili difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), Burkittův lymfom (BL), high-grade B-lymfomy (high-grade B-lymfom s MYC a BCL2 nebo BCL6 translokací, high-grade B-lymfom nespecifikovaný) a také neklasifikovatelný lymfom s rysy na pomezí DLBCL a Hodgkinova lymfomu (22). I když se jedná o odlišná onemocnění, u pacientů starších a křehkých jejich rozdíl přestává mít zásadní význam, neboť potenciálně kurativní zpravidla velmi intenzivní léčbu nelze u této skupiny podat.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

Agresivní B-lymfom může vznikat *de novo* nebo vzácněji transformací z některého low-grade B-lymfomu (folikulárního nebo MALT lymfomu). Je typický ve vyšším věku, medián věku jeho výskytu se uvádí kolem 70 let. DLBCL se rozpadá na celou řadu jednotek odlišných biologických vlastností a chování. Klinicky bývají u DLBCL postiženy nodální i extranodální lokality (cca 25 % případů DLBCL je primárně extranodálních). Velmi častý je primární DLBCL gastrointestinálního traktu (speciálně žaludku). DLBCL se často manifestuje jako rychle se zvětšující rezistence, přibližně polovina pacientů je diagnostikována ve stadiu 1 a 2 (více méně lokalizované postižení).

Morfologicky je DLBCL charakteristický difuzní infiltrací středně velkými až velkými lymfoidními elementy. Analýzou genové exprese byly v rámci DLBCL definovány prognosticky významné podtypy. Tzv. ABC (activated B-cell) CD10-, MUM1+, BCL2- odvozené od naivních aktivovaných B-buněk s horší prognózou a GCB (germinal center B-cell) odvozené od B-buněk germinálního centra s příznivější prognózou a fenotypem CD19+CD20+CD22+CD79a+, CD10+ a BCL2+ (23).

Prognóza DLBCL je odvislá od klinického stadia, věku, celkového stavu, patrně i genového profilu a roli sehrává také lokalita extranodálního postižení. Zatímco nodální DLBCL má celkové 5leté přežití asi 60 %, 5leté přežití u primárního

DLBCL žaludku je přibližně 80 %, naopak primárně extranodální DLBCL varlete (který postihuje zejména muže nad 70 let) či DLBCL mozku mají 5leté přežití necelých 20 % (6).

Léčba DLBCL obecně spočívá v podání systémové imunochemoterapie (R-CHOP = rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). Doporučená léčba sestává z 6 cyklů režimu R-CHOP ve 21denních intervalech (R-CHOP21) (8, 24). U pacientů nad 75–80 let je možno podat s dobrým efektem redukováný tzv. R-miniCHOP (přibližně poloviční dávky léků než R-CHOP) (10, 25). Dle literatury pacienti nad 65 let profitují (hodnoceno 3leté celkové přežití) nejvíce z léčby obsahující jak antracykliny tak rituximab (65 %), oproti režimům bez rituximabu s antracykliny (55 %) nebo režimům s rituximabem ale bez antracyklinů (44 %) (11). Režim R-CHOP je považován za klíčový i v léčbě pacientů > 80 let (9). U lokalizovaných stadií DLBCL lze zvážit radioterapii v kombinaci se systémovou léčbou či samostatně. Léčba relapsů DLBCL u starších nemocných je individuální. Obvykle je podávána záchranná chemoterapie +/- rituximab (platinové režimy, režimy COP = cyklofosamid, vinkristin, prednison, COEP = cyklofosamid, etoposid, vinkristin, prednison; bendamustin apod.), u lokalizovaných DLBCL často pouze radioterapie.

Burkittův lymfom

Burkittův lymfom (BL) je vysoce agresivní vzácný lymfom (cca 1 % všech NHL), který se vyskytuje především u mladších pacientů (věkový medián je 30 let). BL je velmi chemosenzitivní a potenciálně vyléčitelný lymfom. Léčba je však intenzivní a je založena na kombinované chemoterapii, kde jsou důležité vysoké dávky metotrexátu a AraC (režim R-CODOX-M/R-IVAC) (24). Tento protokol je pro pacienty nad 60 let nepřijatelný. Existují varianty tohoto protokolu pro starší nemocné (26). Alternativou je i tzv. redukováný protokol GMALL, nicméně jeho toxicita je u starších nemocných přesto značná (27). Léčba typu R-CHOP a méně intenzivní je těžce paliativní a nemá dlouhodobý efekt. Případy neklasifikovatelného lymfomu s rysy na pomezí DLBCL a BL jsou řešeny velmi obdobně.

Primární lymfom CNS

V případech primárního lymfomu CNS se jeví jako účinné a přijatelně tolerované režimy

s vysokodávkovaným metotrexátem zejména v kombinaci s alkylačními látkami. Jako použitelné kombinace přicházejí v úvahu protokoly R-MPV (rituximab, metotrexát, prokarbazin, vinkristin) nebo vysokodávkovaný metotrexát s vysokodávkovaným cytosinarabosidem a rituximabem (28, 29). Agresivnější léčba již další zlepšení v přežití nepřináší. Radioterapie mozku je také účinným nástrojem léčby, avšak za cenu značné neurologické toxicity (30).

Nízce agresivní (indolentní) B-lymfomy

Folikulární lymfom

Folikulární lymfom (FL) je nejčastější nízce maligní neHodgkinův B-lymfom, který tvoří až 20 % ze všech NHL ve Spojených státech amerických, v ČR je jeho výskyt asi jen 15 %. Jeho výskyt stoupá s věkem (mezi 40.–60. rokem), medián věku výskytu je 60 let, častěji postihuje ženy (1). Jde o nádor dobře radio- i chemo-senzitivní, avšak po úspěšné léčbě často relabuje. Prognóza celé skupiny FL (bez ohledu na věk v době diagnózy) však je vcelku dobrá s mediánem přežití více než 18–20 let (31). Klinicky se obvykle projevuje nebolestivým zduřením uzlin, v asi 10 % případů může dojít i ke spontánní remisi choroby (32).

Nádorovou populaci tvoří směsice centrocytů a centroblastů uspořádaných folikulárně nebo difuzně. U FL je užíván třístupňový systém: grade 1–3b. Grady 1–3a jsou považovány za nízce maligní lymfomy, grade 3b má již charakter agresivního lymfomu typu DLBCL. Pro FL je typická nízká frakce proliferujících nádorových buněk.

Lokalizované formy FL jsou indikovány k involved field radioterapii (IF RT; dávka 24Gy), avšak u asymptomatických nemocných lze zvážit i strategii pečlivého sledování tzv. „watch and wait“ (33, 34). U pokročilých FL grade 1–3 a je u asymptomatických nemocných s malou masou nádoru indikován přístup „watch and wait“, u symptomatických pacientů potom systémová léčba imunochemoterapií. Za optimální standardní indukční režim se považuje také R-CHOP 21 (35). V případě dosažení alespoň částečné odpovědi je následně indikována udržovací léčba rituximabem á 2 nebo á 3 měsíce po dobu 2 let (24, 36). U starších křehkých pacientů je možné zvolit redukovaná schémata indukční léčby, jinou chemoterapii (bendamustin), případně indukci

rituximabem v monoterapii (37, 38). V případě relapsu je přístup individuální a je dán rozsahem relapsu, věkem pacienta, délkou remise atd. Lze volit opět od pouhého sledování, přes radioterapii, chemoterapii, léčbu monoklonální protilátkou, či zvážit léčbu některým z cílených léků jako je idelalisib, lenalidomid apod. Z režimů založených na chemoterapii lze zvážit R-COP, R-bendamustin (37 – Rummel 2013). Zajímavou variantou může být i zkrácený režim R-FND (4 cykly; rituximab, fludarabin, mitoxantron a dexamethason) s celkem 8 dávkami rituximabu (39).

Lymfomy marginální zóny

Tvoří zhruba 7–10 % všech NHL a patří mezi indolentní lymfomy. V rámci této skupiny rozlišujeme tři kategorie: splenický lymfom (1 % všech NHL), nodální lymfom marginální zóny a MALT lymfomy (4 % všech NHL). Splenický lymfom je sice velmi vzácný, ale vyskytuje se velmi často právě u starších nemocných. Metodou volby s kurativním potenciálem je splenektomie, ekvivalentní efekt lze docílit také léčbou monoklonální protilátkou antiCD20 (rituximabem) v monoterapii s minimální toxicitou (40). MALT lymfomy (zejména žaludku) jsou v časných stadiích úspěšně léčitelné antibiotiky, neboť jejich patogeneze je úzce spjata s chronickou infekcí *H. pylori*. Pro pokročilejší MALT lymfomy a nodální lymfomy marginální zóny platí podobné zásady léčby jako u folikulárního lymfomu. Z léčebných režimů lze kromě tradičních kombinací (R-COP, R-CHOP) použít také režim rituximab + chlorabucil, který vykazoval lepší účinnost než každý z léků v monoterapii (41).

Lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymfom)

Mantle cell lymfom (MCL) je považován za semiagresivní lymfom, tvoří zhruba 7–10 % všech

NHL, typicky se vyskytuje po 60. roku věku dominantně u mužů a je obvykle diagnostikován v pokročilé fázi choroby s infiltrací uzlin, sleziny, kostní dřeně a extranodálních orgánů. Postižení periferní krve je zcela běžné včetně zjevné lymfocytózy, postižení kostní dřeně i periferní krve lze prokázat u většiny pacientů průtokovou cytometrií. Časté je extranodální postižení zejména gastrointestinálního traktu speciálně střeva pod obrazem tzv. lymfomatózní polypózy. MCL je obvykle tvořen monomorfní populací malých až středně velkých B-lymfoidních buněk, typický a pro diagnózu MCL zásadní je průkaz přestavby t(11; 14)(q13; q32), zahrnující gen pro těžký imunoglobulinový řetězec a cyklin D1.

MCL má špatnou prognózu s globálním mediánem přežití 3–5 let. Průběh onemocnění může však být variabilní a určitá malá část MCL vykazuje velmi indolentní průběh. V léčbě MCL mladších se uplatňuje immunochemoterapie založená na vysokých dávkách cytostatik s rituximabem a cytosinarabinosidem a konsoolidace vysokodávkovanou léčbou s autologní podporou periferních kmenových buněk (42). Starší nemocní (nad 65 let) jsou obvykle limitováni tolerancí léčby a proto je léčbou volby režim založený na rituximabu a chemoterapii (CHOP, bendamustin) (37, 38). Vzhledem k dobré toleranci lze u těchto nemocných přidat cytosinarabinosid (43). Pokud je léčbou dosaženo alespoň parciální odpovědi, je indikována udržovací léčba rituximabem (44). U relabujících pacientů s MCL nevhodných k intenzivní léčbě lze zvážit také podání fludarabinu či bendamustinu ± rituximab (38). U pacientů s intolerancí chemoterapie lze uvažovat o podání inhibitorů proteazomu (bortezomib) a imunomodulační látky tzv. IMiDy (lenalidomid) a velmi efektivním se jeví inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (ibrutinib) (45, 46, 47, 48, 49). Uvedené léky jsou však

obvykle dostupné po individuálním schválení zdravotní pojišťovnou. Podrobně je léčba MCL starších nemocných zpracována v doporučeních Kooperativní lymfomové skupiny (Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy) (50).

T-lymfomy (jiné než kožní)

T-lymfomy představují asi desetinu všech NHL a současně tvoří neobvykle heterogenní skupinu lymfoproliferací, která má globálně podstatně horší prognózu než B-NHL. Režimy typu CHOP jsou u T-lymfomů méně úspěšné, agresivnější léčba má efekt pouze u některých podjednotek a u starších nemocných je její aplikace příliš toxická. Pro zhruba třetinu pacientů s T-lymfomy, které exprimují antigen CD30 je možná léčba imunokonjugátem brentuximab vedotinem (anti CD30 + monometyl auristatin E). Tato léčba je dobře snášená a poměrně málo toxická (51).

Závěr

Jednoznačná doporučení pro nemocné s NHL vyššího věku případně s komorbiditami dosud v literatuře chybí. Postupně však přibývá dat z retrospektivních analýz či prospektivních studií, které se zaměřují na tuto stále rostoucí skupinu populace. V obecné rovině lze říci, že u vyléčitelných agresivních lymfomů (typu DLBCL) je lépe pokusit se podat maximálně intenzivní léčbu, neboť právě z její intenzity starší nemocní profitují. U indolentních lymfomů je pravidlo prakticky opačné, řada pacientů může mít největší užitek i z pouhého sledování nebo minimálně agresivní léčby. S nástupem nových cílených léků, které nejsou na bázi chemoterapie lze předpokládat podstatné rozšíření léčebných možností právě u starších a komorbidních nemocných.

LITERATURA

1. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol* 2015 Sep; 90(9): 790–795.
2. Greer JP, Williams ME. Non-Hodgkin Lymphoma in Adults. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Volume II. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009.
3. Szumera-Cieciakiewicz A, Galazka K, Szpor J, et al. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project – the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(6): 3280–3286.
4. Issa DE, Van den Schans SAM, Chamuleau MED, et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands. *Hematologica* 2015; 100(4): 525–533.
5. DeAngelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE—5: a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 23–34.
6. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(5): 979–85.
7. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO-CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncology* 2014; 15(9): 931–42.
8. Chiapella A, Castellino A, Nicolosi M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: standard treatment and new perspectives. *Expert Rev Hematol* 2017; 10(4): 289–297.
9. Williams JN, Rai A, Lipscomb J, et al. Disease Characteristics, Patterns of Care, and Survival in very elderly patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Cancer* 2015; 121(11): 1800–1808.
10. Ilioka F, Izumi K, Kamoda Y, et al. Outcomes of very elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with reduced-dose chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2016; 21(3): 498–505.
11. Tien Y, Link BK, Borrorks JM, et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: regimens without anthracyclines are common and futile. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(1): 65–71.

12. Peyrade F, Bologna S, Delval V, et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single arm, phase 2 trial from the LYSA group. *Lancet Haematol* 2017; 4(1): e46–e55.
13. Novotvary 2012–2013. <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvaryUZIS>
14. Report NZIS 09/2016. <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika>.
15. Ballester OF, Moscinski L, Spiers A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the older person: a review. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1245–1254.
16. Goss PE. Non-Hodgkin's lymphomas in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 1993; 10(3): 147–156.
17. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1838–1844.
18. Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1838–1844.
19. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Expert Position Paper. *J Geriatr Oncol* 2015; 6(2): 141–152.
20. Extermann M. Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer. *Cancer Control* 2003; 10: 465–468.
21. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014 Aug 20;32(24): 2595–2603.
22. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375–2390.
23. Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (36): 13520–13525.
24. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24: 561–576.
25. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011 May;12(5): 460–468.
26. Kasamon YL, Brodsky RA, Borowitz MJ, et al. Brief intensive therapy for older adults with newly diagnosed Burkitt or atypical Burkitt lymphoma/leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013 Mar; 54(3): 483–490.
27. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 26: 3870–3879.
28. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunotherapy with reduced whole brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 4730–4735.
29. Ferreri AJ, et al. (IELSG): High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *The Lancet*. 2009; 374: 1512–1520.
30. Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) – a systematic review and patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26 (7): 1305–13.
31. Provencio M, Sabin P, Gomez-Codina J, et al. Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Group registry. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177204.
32. Nabhan C, Byrtek M, Rai A, et al. Disease characteristics, treatment patterns, prognosis, outcomes and lymphoma-related mortality in elderly follicular lymphoma in the United States. *Br J Hematol*. 2015; doi 10.1111/bjh.13399.
33. Pugh TJ, Balonoff A, Newman F, et al. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End results database Analysis. *Cancer* 2010; 116: 3843–3851.
34. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT) a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncology* 2014; 15: 457–463.
35. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana linfomi. *J Clin Oncol* 2013; 31(12): 1506–1513.
36. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, et al. Impact of rituximab maintenance and maintenance schedule on prognosis in first-line treatment of follicular lymphoma. Retrospective analysis from Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database. *Leuk Lymphoma*. 2016 May; 57(5): 1094–1103.
37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6; 381(9873): 1203–1210.
38. Rummel M, Kaiser U, Balser C, et al. Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jan; 17(1): 57–66.
39. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20; 31(27): 3351–3359.
40. Olszewski AJ, Ali S. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012 Nov; 159(3): 322–328.
41. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017; Mar 29; JCO2016706994. Doi: 10.1200/JCO.2016.70.6994.
42. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conference: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2013; 100: 1–21.
43. Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017; 4(1): e15–e23.
44. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9; 367(6): 520–31.
45. Furtado M, Johnson R, Kruger A, et al. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2015 Jan; 168(1): 55–62.
46. Hambley B, Caimi PF, William BM. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma: an update. *Ther Adv Hematol*. 2016 Aug; 7(4): 196–208.
47. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar; 17(3): 319–331.
48. Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in untreated mantle cell lymphoma >65 years, the Nordic lymphoma Group phase I-II trial NLG-MCL4. *Blood* 2016 Jun 27. pii: Blood-2016-03-704023. [Epub ahead of print].
49. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015 Aug 6; 126(6): 739–745.
50. Trněný M, Belada D a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy, 9. vydání. Kooperativní lymfomová skupina. Hradec Králové 2016.
51. Gopal AK, Bartlett NL, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas: a retrospective evaluation of safety and efficacy. *Leuk Lymphoma*. 2014 Oct; 55(10): 2328–2334.