

PRIMÁRNÍ LYMFOMY ZAŽÍVACÍHO TRAKTU II.: LÉČBA A PROGNÓZA

PRIMARY LYMPHOMAS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT II.: THERAPY AND PROGNOSIS

TOMÍŠKA M., VAŠOVÁ I., ADAM Z., NAVRÁTIL M., KRÁL Z., VORLÍČEK J.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Zvláštní biologické chování primárních lymfomů zažívacího traktu umožňuje v mnoha případech tato onemocnění léčit jiným způsobem, než je obvyklý u nodálních lymfomů. Fascinující je zejména účinek antibiotické léčby infekce *Helicobacter pylori*, který vede u lokalizovaného stádia k regresi primárního maligního lymfomu žaludku u velkého počtu léčených, aniž by dostávali jakoukoliv protinádorovou terapii. Neobvykle dobrých výsledků dosahují lokoregionální léčebné postupy. Radikální chirurgický výkon jako jediná terapie vede u mnoha nemocných k dlouholetým remisím nádorové choroby, i když v současné době tato léčba poněkud ustupuje konzervativním postupům zachovávajícím žaludek. Výborných výsledků dosahuje moderní radioterapie těchto nádorů, opět v některých případech i jako léčba samotná. Chemoterapie je účinná především u lymfomů vysoké malignity. V některých případech je možno dobrých výsledků dosáhnout různými postupy, aniž dnes může-
me říci, který má větší naději na úspěch. U onemocnění se zvláště nepříznivou prognózou se může uplatnit multimodální léčba, někdy i s vysokodávkovou chemoterapií a transplantací krvetvorných buněk.

Klíčová slova: nehodgkinský lymfom - zažívací trakt - MALT lymfom - *Helicobacter pylori* - terapie

Summary: Special biology of primary gastrointestinal tract lymphoma offers to use different treatment strategy as compared to primary nodal disease. What is especially fascinating is the effect of antibiotic therapy of *Helicobacter pylori* infection that may lead to complete regression of primary gastric lymphoma in localized stages without any further therapy. Locoregional therapeutic procedures may be unusually successful in primary gastrointestinal tract lymphomas. Radical resection as the only therapy may lead to long-lasting remissions of the tumour disease even though stomach conserving procedures currently have replaced surgery in many institutions. Modern radiotherapy reaches great success in many cases of primary gastrointestinal tract lymphoma even as the only therapy again. Chemotherapy is the most effective procedure in high grade lymphomas. Some cases may be treated by different therapies and we are unable to say today what kind of treatment should be preferred. When treating the patient for disease with highly unfavourable prognosis, combined modality therapy is preferred, sometimes using high dose chemotherapy with stem cell rescue.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma - gastrointestinal tract - MALT lymphoma - *Helicobacter pylori* - therapy

1. Úvod

Léčba primárních lymfomů zažívacího traktu (PGIL) může využívat jak chirurgické, tak i konzervativní postupy a může se u jednotlivých nemocných s toutéž diagnózou velmi lišit. Rozdílný přístup je zpravidla nutno volit podle lokalizace lymfomu (v žaludku nebo střevě), podle histologického typu (vysoké či nízké malignity) a také podle pokročilosti onemocnění (lokalizované nebo generalizované stádium choroby). Specifickou jednotkou ve vztahu k diagnostice i léčbě je MALT lymfom nízké malignity. I když přibývá důkazů o účinnosti antibiotické léčby infekce *Helicobacter pylori* (HP) u lokalizovaného stádia MALT lymfomu, stále existuje řada nezodpovězených otázek a proto nebyla až dosud všeobecně přijata žádná standardní léčba tohoto onemocnění. Přístup k agresivním lymfomům zažívacího traktu i výsledky léčby jsou zvláště v pokročilém stádiu obdobné jako u uzlinových agresivních lymfomů. Specifický přístup vyžaduje zvláštní klinická jednotka, mnohočetná lymfomatózní polypóza zažívacího traktu (MLP).

2. Eradikace *Helicobacter pylori*

Žaludeční nehodgkinský lymfom (NHL) nízké malignity typu MALT je neobvykle indolentní nádor, který zůstává dlouho lokalizován v místě svého vzniku a jeho vývoj je zde dočasně závislý na antigenní stimulaci, většinou na přítomnosti HP. Předpokládá se, že veškerý vliv HP na vznik lymfomu se uplatňuje lokálně a že expozice HP a tedy ani jeho era-

dikace nemá vliv na extraintestinální MALT lymfomy (63). Protože kultivovatelný HP může být zjištěn i ve stolici, mohl by HP ovlivňovat růst lymfomu také v jiných oddělech střeva než v žaludku (36, 55).

V posledním desetiletí se v literatuře hromadí zprávy o regresi lokalizovaného stádia MALT lymfomu žaludku nízké malignity po antibiotické léčbě. **Eradikace HP** za použití různých terapeutických kombinací je dnes vysoce úspěšná a zdaří se u více než 90% léčených (9, 10, 58, 59). Většina autorů používá tuto terapii jako samotnou léčbu pouze u **onemocnění lokalizovaného v žaludeční stěně**, tedy ve stádiu I, a to pouze u onemocnění nízké malignity, přestože literatura uvádí také případy úplné regrese PGL vysoké malignity po eradikaci HP. Tabulka 1 ukazuje používané způsoby léčby infekce HP u maligního lymfomu žaludku.

Tabulka 1. Způsoby eradikace HP u primárního lymfomu žaludku

I. schéma, léčba trvá 7-10 dnů: omeprazol 2x20mg + amoxicilin 2x1g + klaritromycin 2x500mg
II. schéma (při neúspěchu, nebo rezistenci na klaritromycin), léčba trvá 7-10 dnů: omeprazol 2x20mg + amoxicilin 3x0,75g + metronidazol 2-3x400mg
III. schéma, čtyřkombinace, léčba 4-7 dnů: omeprazol 2x20mg + tetracyklin + metronidazol 3x400mg + bismutová sůl (DeNol 4x1 tabl.)

Obecné poznámky ke všem režimům viz text.

Primární rezistence ke klaritromycinu jeví regionální závislost. V současné době je její výskyt ve většině populací nízký, obvykle menší než 10%. V lokalitách, kde výskyt rezistence přesahuje 15%, může být vhodnější začít s režimem založeným na metronidazolu. Jako primární režim není však vhodná kombinace klaritromycinu s metronidazolem, protože nemá vyšší účinnost a je provázána rizikem vzniku dvojnásobné rezistence (12). Někteří autoři používají vyšší dávky omeprazolu, a to až 3x40mg/24 hodin. Podávání medikace po dobu 1 týdne je standardním postupem. Prodloužení léčby na 10-14 dnů však může zvýšit procento úspěšné eradikace HP, zejména při opakované léčbě. Při selhání zvoleného eradikačního režimu je na místě přeléčení nemocného kombinací jiných léků. Reinfekce HP po jeho eradikaci je neobvyklá a udržovací léčba proto není nutná (24).

Helicobacter heilmannii je citlivý na podobné léčebné režimy jako HP. V nedávné studii německých autorů byla infekce *Helicobacter heilmannii* eradikována u všech 5 nemocných již po prvním cyklu 14-denní kombinace omeprazol 3x40mg + amoxicilin 3x750mg a u všech nemocných došlo i k regresi MALT lymfomu žaludku (54).

Úspěšná eradikace HP vedla v řadě studií k **úplné regresi lokalizovaného stádia MALT lymfomu** žaludku u 60-85 % případů (9, 10, 17, 59, 69, 74, 91). Většina prací hodnotí pouze omezený počet několika desítek nemocných, přičemž souhrnné výsledky 250 nemocných z větších studií ukazují, že kompletní remise (CR) bylo dosaženo v 75 % případů (53). Za CR je většinou považována úplná regrese makroskopických i mikroskopických nádorových změn se slizničním histologickým obrazem stupně < 3 podle Wotherspoona, zatímco histologický stupeň 3 odpovídá parciální remisi (PR) (91). V některých studiích byla kompletní regrese častější u nádorů nepřesahujících submukózu (stádium I₁), při nižším počtu postižených míst a u nemocných mladších 60 let (58, 74). U stádia I₂ je úspěch léčby pozorován méně často. Lze se domnívat, že nemocní s dosaženou CR měli počáteční stádium lymfomu proti pacientům s neúplnou odpovědí na eradikaci HP (58).

Některé studie však dokumentují kompletní regresi choroby také u poměrně velkých ložiskových lézí, přesahujících i 10 cm, po samotné eradikační terapii. Kazuistika amerických autorů popisuje případ regrese přes 10 cm velkého uzlovitého nádoru s krvácejícím vředem po eradikaci HP (89). Eradikace HP může být účinná i v léčbě MALT lymfomu v duodenu a popsána byla i regrese léze v tlustém střevě. V některých případech může dojít ke **kompletní regresi MALT lymfomu** po antibiotické léčbě i u **HP negativních nemocných**, kdy pravděpodobným vysvětlením může být předcházející selhání průkazu infekce (58).

Na rozdíl od chemoterapie a radioterapie dochází po úspěšné eradikační léčbě k vývoji **remise s delším časovým odstupem**. V dosud největší studii německých autorů byl u 120 nemocných medián doby do dosažení CR po eradikaci HP 4,5 měsíce (53). Ke kompletní histologické úpravě může v některých případech dojít i za 12-18 měsíců.

I nemocní odpovídající na eradikaci HP velmi opožděně jeví alespoň dílčí známky regrese lymfomu ještě před dosažením CR. Proto u nemocného bez jakékoliv odpovědi nebo dokonce s progresí lymfomu může být stav hodnocen již po 2-3 měsících jako léčebné selhání a tyto nemocní by měli dostat jiný typ léčby. Detailní analýza léčebných selhání ukazuje, že hlavní příčinou je původně nerozpoznaná vysoká malignita lymfomu a nebo pokročilejší stádium choroby, což klade důraz na iniciační přesné stanovení diagnózy a rozsahu onemocnění (59). Na eradikaci HP nereaguje přibližně 11% nemocných a 10% má pouze parciální odpověď (53).

I po kompletní histologické regresi lymfomu však nejméně u poloviny nemocných přetrvává **přítomnost monoklonálních B buněk** podle PCR (polymerázová řetězová reakce) metody detekce. Dosud není jasný význam této populace, totiž zda jde o persistující nádorový klonus nebo o paměťové B-buňky.

Přestože většina nemocných s přetrvávající monoklonalitou zůstává bez histologické progresy choroby, je doba sledování nemocných ve většině studií zatím omezená a málokdy přesahuje 2 roky.

Rekurence lymfomu po předcházející remisi po úspěšné eradikaci HP je udávána asi u 10 % léčených (53, 59). Většinou jde o lokální relaps nízké malignity, ale může jít i o relapsy ve vzdálených místech, a to i s histologickým obrazem vysoké malignity. Ve většině případů dochází k relapsům bez reinfekce HP, méně často po reinfekci.

Vzhledem ke krátké době sledování není dnes možno definitivně zhodnotit dlouhodobý efekt eradikace HP v léčbě MALT lymfomu a nelze ani říci, zda eradikace HP může vést k vyléčení nemocných (59). Než se tak stane, je podle mnoha autorů **tuto terapii nutno považovat za experimentální** a měla by být omezena na klinické studie s velmi pečlivým monitorováním nemocných.

Endoskopické monitorování po úspěšné eradikaci HP je některými autory doporučováno ve 4-týdenních intervalech, jinými ve 3-měsíčních intervalech až do kompletní histologické regrese lymfoidních infiltrátů (58, 59, 78). **Mnohočetné bioptické odběry** musí zahrnovat všechny makroskopicky postižené i suspektní oblasti, vždy také oblast antra a těla žaludku i v případě normálního endoskopického nálezu a doporučeny jsou i další **odběry z nepostižených oblastí**. Jedná se o tzv. **žaludeční mapování**, kdy je běžně odebráno kolem 10 vzorků na vyšetření histologické, molekulárně genetické a případně i kultivaci HP. Mnohočetné odběry sliznice jsou pro nemocného bezpečné a v literatuře nejsou udávány komplikace takového způsobu monitorování. Po dosažení morfologické remise by mělo být další sledování dlouhodobě prováděno v 6-měsíčních intervalech a kompletní staging jedenkrát za rok (53).

Eradikace HP může být doporučena i u nemocných s pokročilým MALT lymfomem nízké malignity **ve stádiu II-IV**, a to před zahájením protinádorové léčby, nikoliv však jako léčba jediná (53). Někteří autoři popisují při retrospektivním hodnocení i případy **regrese PGL vysoké malignity po eradikaci HP**. Postavení antibiotické léčby v této indikaci dnes nelze zhodnotit, ale předběžné výsledky ukazují na možný pozitivní efekt. V jedné malé studii bylo eradikací HP jako jedinou terapií dosaženo CR u šesti ze sedmi nemocných v lokalizovaných stádiích PGL vysoké malignity (53). Eradikace HP může být přinejmenším účinná v ovlivnění komponenty nízké malignity u tohoto nádoru.

Léčebná odpověď MALT lymfomu na antibiotickou léčbu vytváří paralelu jinému lymfomu, imunoproliferační chorobě tenkého střeva, která také reaguje na antibiotika (37). Podobně i jiné typy indolentních lymfomů, včetně uzlinových, které jsou obecně převážně inkurabilní, mohou záviset na přítomnosti antigenu, jehož ovlivnění by mohlo být potenciálně úspěšnější, než léčba cytostatiky (91).

3. Chirurgická léčba

3.1. Postavení chirurgické terapie v léčbě PGIL

Význam chirurgické léčby u PGIL není v současné době definitivně zhodnocen, zejména pokud se týká primárního lymfomu žaludku (PGL). Názory kolísají od postavení chirurgie jako základní léčby až po úplné odmítnutí resekce žaludku s výjimkou urgentních případů. Lokalizovaný charakter PGIL umožňuje, na rozdíl od nodálních lymfomů, radikální operační výkon s maximální snahou odstranit celý nádor nebo alespoň jeho větší část (debulking).

Parciální nebo častěji **totální gastrektomie** je tradičním postupem u lokalizovaného stádia PGL. Zastánci této léčby zdůrazňují její výhody a trvají na ní i v současné době (23, 40, 73, 76, 81). Chirurgická léčba lokalizovaného stádia primárního lymfomu žaludku vede k **vysokému procentu dlouhodobých remisí**, přičemž totální gastrektomie má většinou statisticky významně lepší výsledky než resekce parciální.

Operační resektát umožňuje **přesnější staging** onemocnění než vyšetření endoskopické a CT (počítačová tomografie). Chirurgický výkon může být přínosný i pro **stanovení přesné patologické diagnózy**, protože má větší možnost zachycení velkobuněčné komponenty, která může určovat maligní potenciál celého nádoru (40). Vzhledem k multifokálnímu výskytu PGL nemusí totiž ani vícečetná endoskopická biopsie žaludku vždy zastihnout ložisko maligního lymfomu nebo ložisko jeho velkobuněčné komponenty. Biopstický odběr nemusí také být dostatečně hluboký. Zobrazovacími metodami nemusí být zastíženy infiltrované paragastrické uzliny, které mohou být postiženy i u časného onemocnění, kdy infiltrace žaludeční stěny nepřesahuje submukózu. Určitou výhodou chirurgického výkonu může být i **redukce nádorové hmoty** v případě velkého objemu nádoru. I když operační debulking není u nodálních maligních lymfomů obvyklým postupem, může být tento postup v případech objemných PGIL odůvodněn možnými komplikacemi, které někdy provázejí chemoterapii a radioterapii (70, 73). Resekce žaludku tak může řešit nebo **předcházet život ohrožujícímu krvácení nebo perforaci žaludku**. Navíc může být chirurgický výkon dostačujícím řešením při limitovaném postižení paragastrických uzlin (40). Tabulka 2 shrnuje výhody a nevýhody operační léčby.

Tabulka 2. Výhody a nevýhody chirurgické terapie PGL

Výhody chirurgické terapie	Nevýhody chirurgické terapie
definitivní léčba u časného stádia	resekabilita pouze u 30-60 % případů
přesná diagnóza	operační mortalita
přesnější staging choroby	pooperační komplikace
prevence krvácení a perforace žaludku	dlouhodobé následky odstranění žaludku
prevence komplikací chemo- a radioterapie	dumping syndrom
redukce nádorové hmoty (debulking)	malabsorpce živin

Chirurgickou terapii je nutno považovat za modalitu lokoregionální léčby. Samotná operační léčba bez další adjuvantní terapie je proto možná nejspíše tam, kde nádor neproniká hlouběji do stěny žaludku či střeva než jen do submukózy, kde nejsou postiženy okolní uzliny a kde jsou histologicky negatívni oba okraje resektátu (95). Operační řešení nemusí být dostačující především u nemocných s **agresivním lymfomem**, kde staging onemocnění nemusí zachytit disseminaci choroby přítomnou již při zjištění diagnózy. Přesto podle některých prací může i samotná chirurgická léčba lymfomu vysoké malignity v lokalizovaném stádiu vést k dlouholetým remisím i vyléčení nemocných (73). Ve studii LNH-84 francouzských autorů však byla kompletní chirurgická resekce možná pouze u 31 % nemocných s agresivními PGIL (z toho u 35 % pacientů s PGL), nemocní byli dále léčeni chemoterapií a celkové přežívání nebylo ovlivněno předcházejícím chirurgickým zákrokem ani redukcí nádorové hmoty. Pouze u 2 nemocných došlo při agresivní chemoterapii k perforaci a krvácení do GIT, když ani jedna z těchto komplikací nebyla fatální. Autoři uzavírají, že chirurgický debulking není v léčbě agresivních PGIL nutný, operace může navíc vést k odkladu chemoterapie a proto doporučují postup podobný jako u ostatních lymfomů vysoké malignity, tedy chemoterapii (75). K podobnému závěru docházejí i další autoři (66, 85).

V konečném důsledku však efekt chirurgické léčby závisí více na stádiu onemocnění než na agresivitě lymfomu (40, 73). Proto zastánci operační léčby připouštějí samotnou chirurgickou léčbu jen ve stádiu I bez postižení serózy. Podle jiných je operace bez adjuvantní léčby možná pouze u lymfomů nízké malignity omezených na sliznici a podslizniční tkáň, tedy ve stádiu I₁.

Vzhledem k **možnosti relapsu v žaludečním pahýlu** při častém multifokálním výskytu lymfomu je operačním výko-

nem většinou totální nebo subtotalní gastrektomie. U malých distálně lokalizovaných lézí může být provedena parciální resekce žaludku. Pooperační **vyšetření okrajů resekovaného materiálu** by mělo potvrdit, že nádor byl resekován celý až do zdravé tkáně, což podle řady studií ukazuje na lepší dlouhodobou prognózu nemocného (81). Ani čisté, nádorem nepostižené okraje operačního resektátu však nezaručují, že radikalita výkonu byla dostatečná. Operační výkon je často třeba doplnit o **systematickou lymfadenektomii** a případně i **omentektomii**. Při postižení sleziny může být indikována i **splenektomie**. Úplná resekabilita PGL je však možná pouze u části nemocných, ve většině studií u 30-66 % operovaných (74, 81). **Postavení chirurgické léčby u lymfomu střeva**, především tenkého, je méně problematické než u lymfomu žaludku. Nemocní mají často už na počátku choroby projevy obstrukce nebo perforace střeva, vyžadující neodkladný chirurgický výkon a navíc je stanovení přesné diagnózy bez operace obtížnější než u lymfomu žaludku. U postižení tenkého střeva je výkonem **radikální resekce** postiženého segmentu s **anastomózou end-to-end**, včetně resekce **mezenterálních lymfatických uzlin**. Pokud je postiženo terminální ileum, může být indikována pravostranná hemikolektomie.

3.2. Výsledky chirurgické terapie PGIL

Přežívání nemocných po samotné chirurgické léčbě je těžké určit, protože mnoho nemocných dostává současně adjuvantní chemoterapii nebo radioterapii. Navíc je třeba při srovnávání výsledků brát do úvahy fakt, že ve velké většině případů se jedná o soubory vybraných nemocných s resekabilním nádorem.

Celkové pětileté přežívání nemocných s PGIL po chirurgické léčbě s kurativním záměrem se pohybuje v rozmezí 65-80 % (23). Prognóza PGL je zpravidla o něco lepší než je tomu u lymfomů střeva, ale výsledky mohou opět být ovlivněny větší pokročilostí choroby při její lokalizaci ve střevě proti lokalizaci žaludeční.

Operační léčba PGL přináší lepší výsledky nemocným mladším než 60 let s lokalizovaným stádiem choroby a nemocným po radikální operaci s nepostiženými okraji resektátu. Nemocní s kurativní resekci žaludku pro PGL různé malignity mají celkové pětileté přežívání ve stádiu I 90 % a ve stádiu II 66 %, přičemž podle některých autorů adjuvantní chemoterapie tyto výsledky dále nezlepšila (81). O něco lepší prognózu má chirurgická léčba nemocných s MALT lymfomem žaludku s nízkou malignitou, kdy ve stádiu I přežívá 5 let po operaci 95 % a ve stádiu II 82 % nemocných. Někteří autoři udávají i malých skupinách pacientů pětileté přežívání po chirurgické léčbě PGL v lokalizovaném stádiu dokonce až u 95-100 % operovaných, ve většině případů se však jedná o vysoce selekované soubory nemocných, protože pacienti s pokročilejší chorobou a nepříznivou prognózou jsou předem vyloučeni (40, 66, 73, 78, 95).

Vliv histologického typu nebo stupně malignity na prognózu operovaných nemocných s PGL není jednoznačný. Mnoho prací nenachází významné rozdíly v celkovém přežívání (29, 73, 81). Japonští autoři však v jedné z největších studií u 233 nemocných operovaných pro PGL (167 v lokalizovaném stádiu I nebo II₁) ukazují, že vysoký stupeň malignity je spojen se signifikantně nižším procentem pětiletého přežívání (67 % proti 96 %) i desetiletého přežívání (61 % proti 89 %) než u lymfomu nízké malignity. Ve stejné práci bylo také zjištěno významně horší přežívání nemocných s T-buněčným typem PGL proti B-buněčnému typu (56). Histologický typ byl významným faktorem prognózy také ve velké studii Radaszkiewiczze u 244 pacientů s PGL, kteří měli po chirurgické léčbě ve stádiu I až II celkové přežívání s vysokou malignitou 42 %, zatímco s nízkou 71 % (67).

Primární lymfom střeva má podle většiny prací proti PGL horší prognózu. Pětileté přežívání po operaci včetně urgentních výkonů je udáváno pouze u 40-45 % nemocných, ale na

celkové prognóze střevních lymfomů se může podílet i nižší zastoupení MALT lymfomů (23, 67). Výsledky léčby jsou lepší u nemocných, kteří podstoupili kompletní chirurgickou resekci, proti nemocným s nádorovým reziduem (29).

Perioperační mortalita se u PGL pohybuje podle různých studií v širokém rozmezí 0-16 %, většinou však činí 5-10 % (63, 73, 75, 78, 81, 95). Souhrnná průměrná mortalita 881 publikovaných nemocných po resekci žaludku pro PGL byla 7 % (66). U lymfomu nízké malignity je nutno při operační léčbě počítat s minimální mortalitou kolem 4%. **Celková morbidita** zahrnující pouze významné komplikace je udávána kolem 19 % (13, 81).

Dlouhodobými následky gastrektomie mohou být dyspeptické potíže s pocitem časného nasycení, dumping syndrom, ztráta tělesné hmotnosti, malabsorpce některých živin, zejména vitamínu B₁₂, vitamínu D a vápníku s osteomalácií nebo osteoporózou.

Odhaduje se, že celkový výskyt pooperačních problémů se týká až 25% chirurgicky léčených pacientů, přičemž 5% nemocných má trvalé obtíže významně snižující kvalitu života a 1% je v důsledku gastrektomie invalidizováno (78).

Z hlediska operační léčby PGIL lze dnes říci, že chirurgická léčba samotná může být dostačující léčbou pouze pro nemocné s lokalizovaným indolentním nádorem bez postižení serózy, s negativními regionálními uzlinami, pokud jsou negativní i okraje resekatu. V opačném případě je po operaci vždy indikována adjuvantní léčba.

4. Kombinovaná léčba

4.1. Adjuvantní chemoterapie

Potřeba kombinované léčby vychází z poznatku, že většina léčebných selhání po lokální terapii je výsledkem vzdáleného extraabdominálního relapsu. Lokální léčba samotná nemusí být dostatečnou zvláště u PGIL s histologickým stuněm vysoké malignity, který skrývá větší nebezpečí podhodnocení rozsahu choroby při vstupním vyšetření (72). Mnoho autorů doporučuje operaci jako první krok multimodální léčby (81). Adjuvantní chemoterapie je obvykle zahajována s odstupem 3 týdnů po operaci (73, 76).

Hodnocení **adjuvantní chemoterapie** po operačním řešení **PGIL vysoké malignity** je však dnes obtížné pro velmi omezené a nesourodné literární údaje. Řada prací prezentuje různorodé soubory nemocných s různými histologickými typy a stádii choroby, lišícími se i způsobem léčby, takže v současné době není možné učinit spolehlivý závěr. Většina autorů podává adjuvantní chemoterapii především pacientům **po nekurativní operaci a ve stádiu II a vyšším** (56). V těchto případech je u PGL vysoké malignity udáváno pětileté přežívání 40-60 % (63, 66). Jiní autoři doplňují chemoterapii **všem nemocným s histologickým typem vysoké malignity bez ohledu na staging** (81). Jedna studie francouzských autorů uvádí výborné výsledky s takto podávanou adjuvantní chemoterapií po kurativní resekci nádoru, kdy celkové pětileté přežívání bylo 100% případů, zatímco po neúplné resekci s adjuvantní chemoterapií pouze 56% (73).

U **střevních lymfomů vysoké malignity** vedla adjuvantní chemoterapie k signifikantně vyššímu procentu přežívání proti samotné operaci (6).

Také u **MALT lymfomu nízké malignity** máme velmi omezené informace o efektu adjuvantní cytostatické léčby (78).

4.2. Radioterapie kombinovaná s chirurgickou léčbou

Kombinace operační léčby s ozářením postižené oblasti je lokální léčebnou strategií, která může být i dlouhodobě úspěšná v lokalizovaném stádiu PGIL. Radioterapii lze použít jako adjuvantní léčbu po kompletní chirurgické resekci s cílem snížit frekvenci lokoregionálních relapsů. Jiným postupem je použití radioterapie s kurativním záměrem po inkompletní resekci nádoru. Potřeba adjuvantní radioterapie je také posuzována pomocí vyšetření operačního resekatu. Je indikována v přípa-

dě histologicky pozitivního okraje resekatu a nebo při invazi nádoru hlouběji než do submukózy (95). Existují doklady, že pooperační radioterapie může zlepšit přežívání operovaných nemocných (78).

Ozařování je zpravidla možno zahájit za 4 týdny po operačním výkonu. Doporučené dávky a režim podávání jsou diskutovány níže.

Radioterapie po kompletní chirurgické resekci je s úspěchem používána kanadskými autory, kteří udávají u nemocných s různými histologickými typy PGL po nízkých dávkách záření 20-25 Gy desetileté přežívání bez relapsu u 86% nemocných (17). Němečtí autoři udávají celkové pětileté přežívání u 56 PGL nízké i vysoké malignity ve stádiu I a II 87% (přežívání bez přítomnosti choroby 84%), zatímco u 12 střevních lymfomů různé malignity činilo pouze 65%. Výsledky se přitom nelišily podle histologického typu ani podle věku či B symptomů a dokonce nebyl shledán významný rozdíl ani mezi stádii I a II (42).

Radioterapie po inkompletní resekci nádoru zvyšuje procento přežívání nemocných (2, 13). V práci italských autorů bylo z celkového počtu 82 operovaných pro PGL nízké i vysoké malignity v lokalizovaných stádiích (avšak 14 nemocných ve stádiu II₂) léčeno adjuvantní radioterapií 68 nemocných na základě posouzení operačního resekatu. Radioterapie zahrnovala u indikovaných případů oblast celého břicha a paraaortální uzliny. Kompletní odpovědi dosáhlo 97% všech nemocných, jejichž devítileté přežívání bez přítomnosti choroby pak činilo 93%. Čtyři z pěti relapsů nastaly do 18 měsíců od dokončení léčby a proto autoři zdůrazňují kvalitní staging onemocnění (95). Také další práce potvrzují vysoké procento odpovědi i přežívání nemocných po lokální léčebné strategii (13, 27).

4.3. Chemoterapie kombinovaná s radioterapií

Kombinovaná léčba však může zahrnovat také konzervativní postup bez nutnosti operačního výkonu. Hlavní výhodou u PGL je zachování žaludku a vyvarování se operačního rizika a dlouhodobých následků gastrektomie. Novější studie ukazují, že chemoterapie s radioterapií je stejně účinná jako operační léčba a není zatížena významně vyšším výskytem dříve obávaných následků rozpadu tumoru.

Chemoradioterapie může být primární léčbou PGIL vysoké malignity v lokalizovaném i pokročilém stádiu. Je také možným přístupem u nemocných s MALT lymfomem nízké malignity po selhání antibiotické terapie (17). Většinou jde o podání 4-6 cyklů kombinované chemoterapie typu **CHOP** obsahující antracyklinové cytostatikum s následným **ozářením oblastí postižení**. Podání 3 cyklů chemoterapie CHOP je přitom únosné i pro starší nemocné.

Tato léčba je ověřeným potenciale kurativním postupem, u něhož je udáváno pětileté celkové přežívání 60-90% (42). V jiné studii bylo pětileté přežívání bez relapsu u PGL vysoké malignity po chemoradioterapii ve stádiu I 85% a ve stádiu II 58%.

V retrospektivní analýze dánských autorů u 106 nemocných s lokalizovaným PGL různé malignity nebyly shledány signifikantní rozdíly v přežívání mezi chemoradioterapií (3-leté celkové přežívání 75%) a operační léčbou spolu adjuvantní terapií (13). Také němečtí autoři nenacházejí signifikantní rozdíl mezi konzervativním přístupem a chirurgickou léčbou v souboru 122 hodnocených nemocných s PGL nízké i vysoké malignity, a to ani v podskupině nemocných s odstraněním nádoru v maximálním rozsahu. V lokalizovaných stádiích choroby I a II₁ dosahovalo po 3 letech celkové přežívání nemocných s chemoradioterapií 95% a přežívání bez relapsu 90%, přičemž ani výskyt relapsů se nelišil podle zůsoubu léčby (41).

4.4. Multimodální léčba

Chirurgický výkon s následnou chemoterapií a radioterapií má u PGIL s nepříznivou prognózou podle některých autorů lepší výsledky, než jakákoliv jiná kombinace nebo léčba

samotná. Taková terapie je však provázena vyšším výskytem toxicity (2).

5. Chemoterapie

5.1. Lymfomy vysokého stupně malignity

Kombinovaná chemoterapie je dnes léčbou volby u **agresivních lymfomů** zažívacího traktu, namísto klasického chirurgického postupu. Studie francouzské skupiny GELA, která zahrnovala 700 nemocných s agresivními lymfomy, z nichž 15% bylo považováno za primární lymfomy zažívacího traktu, neshledala významné rozdíly v celkovém výsledku léčby chemoterapií mezi nodálními lymfomy a PGIL. Pokročilý lymfom zažívacího traktu se chová podobně, jako pokročilý lymfom nodální. Kombinovaná chemoterapie je však dnes doporučována i v **lokalizovaných stádiích** lymfomů GIT vysoké malignity.

Riziko perforace a krvácení do žaludku v průběhu samotné chemoterapie bylo zřejmě v nedávné minulosti přeceňováno, jak co do výskytu, tak závažnosti a navíc mohou tyto komplikace vzniknout i po operačním výkonu (65). Mortalita v souvislosti s chirurgickým výkonem může být srovnatelná, nebo i vyšší, než samotné riziko krvácení a perforace při konzervativní neoperační terapii, které je podle pokročilosti choroby odhadováno na 3,5-5% takto léčených pacientů (až 10% při zahrnutí všech nemocných, včetně pokročilých stádií). Chirurgické komplikace mohou také vést k odkladu následné chemoterapie nebo radioterapie.

Většina autorů doporučuje pro **PGIL vysoké malignity** režimy obsahující antracyklinové cytostatikum. Klasickým přístupem je podání 4-6 cyklů režimu CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristin 1,4 mg/m², vše i.v. den 1, prednison 100 mg per os den 1-5), může však jít o jinou podobnou kombinaci. Modifikovaný režim CHOP s polovičními dávkami cytostatik a plnou dávkou prednisonu byl rakouskými autory použit dokonce i u nemocných starších 80 roků.

Efekt samotné chemoterapie byl patrný ve studii britských autorů u 24 nemocných s převážně agresivními lymfomy, z nichž 8 bylo ve stádiu IV. Pětileté celkové přežívání 62% se nelišilo významně od jiné skupiny operovaných nemocných v téže studii a autoři uzavírají, že samotná chemoterapie je adekvátní iniciační léčbou PGL (66). Účinek chemoterapie byl také potvrzen patologickým vyšetřením resekátu žaludku a disekovaných uzlin po skončení cytostatické léčby u 5 nemocných s PGL ve stádiu I až II, z nichž u všech došlo po samotné chemoterapii ke kompletní regresi difuzního lymfomu (85).

5.2. Lymfomy nízkého stupně malignity

MALT lymfom nízké malignity je možno léčit monoterapií cyklofosfamidem (100mg/den 12-18 měsíců), chlorambucilem (10mg/den vždy 14 dnů každý měsíc, 6 cyklů) nebo fludarabinem. Cytostatická monoterapie byla použita jak ve stádiu lokalizovaného, tak disseminovaného MALT lymfomu. Vzhledem k pomalému nástupu léčebné odpovědi je podávána většinou dlouhodobě, nejméně 6-12 měsíců, často až 18 měsíců.

Jiní autoři použili i kombinovanou chemoterapii, zahrnující 6-11 cyklů režimu bez antracyklinu (COP), nebo také kombinaci CHOP.

Efekt cytostatické léčby u lymfomu nízké malignity typu MALT je nutno hodnotit s ohledem na častou nevýhodnou selekci nemocných s pokročilejší chorobou, přičemž některé práce směřují do jedné skupiny monoterapii s kombinovanou chemoterapií. Dosažení remise po cytostatické léčbě je v publikovaných malých souborech nemocných udáváno kolem 60-75% (30, 73, 86). V jedné práci se přežívání významně nelišilo od chirurgické léčby s adjuvantní terapií (86). Samotná chemoterapie však vede k dlouhodobé kontrole choroby jen u 43-44% nemocných, je provázena významným procentem

selhání a proto pravděpodobně nebude optimální terapií lokalizovaných MALT lymfomů žaludku (27, 72).

Monoterapie cyklofosfamidem (100 mg/den po dobu 18 měsíců) byla použita u 4 nemocných s **MALT lymfomem duodena** v lokalizovaných stádiích I-II₁. Tři nemocní dosáhli kompletní remise, ale u dvou bylo nutno po 2 letech řešit relaps choroby (48). U střevní lokalizace PGIL vysoké i nízké malignity může být samotná chemoterapie indikována v pokročilé fázi choroby, kde resekce již není proveditelná. Obvyklým postupem je kombinovaná chemoterapie obsahující antracyklinové cytostatikum.

Vedlejší účinky chemoterapie zahrnují hematologickou toxicitu s neutropenií a trombocytopenií, periferní neuropatii po vinka alkaloidech a městnavé srdeční selhání po antracyklinech. Časné komplikace po chemoterapii jsou udávány u 27%, pozdní komplikace, zejména myelodysplázie nebo chronická orgánová toxicita, u 14% pacientů (2, 13). Mortalita v souvislosti s chemoterapií může dosáhnout 1-10% (40). Navíc přistupuje riziko sekundárních maligních onemocnění.

6. Radioterapie

Radioterapie může být použita i samotná jako lokoregionální terapie s kurativním záměrem, tedy s cílem eliminovat celý nádor z dutiny břišní. Vzhledem k radiosenzitivitě PGIL může mít v lokalizovaných stádiích I a II kurativní účinek, bez ohledu na histologický typ lymfomu. Samotnou radioterapií jsou úspěšně léčeni nemocní s **MALT lymfomem nízké malignity** refrakterním na předcházející antibiotickou terapii nebo HP negativní pacienti (17). Nemocní s **PGL vysoké malignity** mohou být radioterapií léčeni především ve stádiu I (42). Radioterapie je některými autory používána také u **střevních lymfomů** nízké i vysoké malignity, někdy i jako léčba jediná (42).

Efekt radioterapie je velmi závislý na správném stanovení způsobu, dávky a techniky ozařování. Běžným postupem je **ozaření oblasti žaludku a přilehlých uzlin** z předního a zadního pole s podáním celkové dávky záření 30 Gy v denních frakcích po 1,5 Gy. V některých případech, zejména u MALT lymfomu nízké malignity, jsou možné i menší dávky 20-25 Gy. Protože lymfomy vysoké malignity mají větší tendenci k relapsu choroby, jsou používány vyšší dávky záření, pokud není léčba doplněna chemoterapií. K relapsům onemocnění však dochází převážně mimo ozařovanou oblast, a to někdy i mimo dutinu břišní. Proto je důrazným postupem **ozaření celého břicha** dávkou 30 Gy, doozaření oblasti postižení s dvoucentimetrovým okolním lemem do celkové dávky 40 Gy, ozaření paraaortálních nebo i parailických uzlin a případné podání další zvýšené dávky na reziduální nádor, tzv. **booster dose**, až do celkové dávky 50 Gy, pokud nemocný radioterapii toleruje. Při takovém ozařování je však doporučeno vykrývat oblast jater nad dávkou 25 Gy a ledviny, především levou, nad 13,5 Gy. K přesnější lokalizaci žaludku a ledvin je používáno kontrastního zobrazení. U stádia II je někdy doporučeno **rozšířené pole až do supradiafragmatické oblasti**, přičemž někteří autoři doporučují ozařit i mediastinum a supraklavikulární uzliny. Nemocní s lokalizovaným lymfomem nízké malignity nemusí mít ozaření celé dutiny břišní. Při **střevní lokalizaci lymfomu** je postup podobný, včetně podávaných dávek záření (42).

Nežádoucí účinky radioterapie mohou být časné a nebo pozdní. Časné zahrnují především únavu, nevolnost a anorexii, které bývají mírné nebo středně těžké, ale vyskytují se u většiny nemocných (77). U některých pacientů dochází i k závažnějšímu zvracení, průjmu a ztrátě tělesné hmotnosti, které si pak vynutí předčasné ukončení radioterapie. Může vzniknout i leukopenie a trombocytopenie. Výskyt závažnějších časných komplikací po radioterapii je udáván u 11-13% léčených (13, 42). Nebezpečí perforace žaludku po ozaření je relativně nízké, novější práce jej uvádějí v rozmezí 1-4% (27, 77, 78). Riziko krvácení a perforace se zvyšuje s lokální pokročilostí nádoru

ru, což může být rozpoznáno již před zahájením radioterapie pomocí EUS, pokud nádor prorůstá celou stěnou žaludku až do serózy.

Pozdní následky radioterapie vyplývají především z poškození zažívacího traktu a projeví se chronickým průjemem nebo chronickou gastritidou, příležitostně s projevy malabsorpce, někdy až s rozvojem obstrukce střeva, která si vyžádá i chirurgickou intervenci. Jindy může dojít k atrofii ledviny nebo k laboratorní jaterní poruše. Dlouhodobým následkem radioterapie však mohou být i sekundární maligní nádory. Jejich riziko může být sníženo použitím nižší celkové dávky záření. I když vznik adenokarcinomu žaludku u nemocných po ozařování pro lymfom je velmi vzácný, bylo v literatuře popsáno již více takových případů. Na druhé straně však pacienti s maligním lymfomem žaludku mají obecně vyšší riziko vzniku adenokarcinomu nezávisle na způsobu léčby, tedy včetně léčby chirurgické (78).

Výsledky radioterapie jsou v řadě studií velmi dobré. Starší literární přehled do roku 1992 udával přetrvávající remise různého trvání bez návratu choroby u 54-58% ozařovaných pro PGL, novější práce mají výsledky lepší (13). Američtí autoři léčili 17 nemocných s lokalizovaným MALT lymfomem žaludku nízké malignity převážně ve stádiu I (pouze 4 nemocní ve stádiu II₁ a jeden II₂) samotnou radioterapií v celkové dávce 30 Gy. U pěti nemocných šlo o přetrvávající nádor po předcházející antibiotické léčbě pro pozitivitu HP, ostatní nemocní byli HP negativní. Přestože 47% nemocných mělo na počátku příznaky krvácení a jejich medián věku byl 69 roků, došlo u všech nemocných k endoskopicky dokumentované kompletní odpovědi a při mediánu sledování 27 měsíců bylo odhadované pětileté přežívání bez příznaků choroby 100% (77). Stejní autoři nově rozšířili svoji zkušenost na 31 nemocných, u nichž při mediánu sledování 30 měsíců došlo k jedinému relapsu a přežívání bez příznaků choroby tak činilo 94% (92). V retrospektivní dánské studii bylo odhadované osmileté celkové přežívání šestnácti nemocných se samotnou radioterapií lokalizovaného PGL různých histologických typů 72% (13). Také v malé podskupině pacientů se samotnou radioterapií německých autorů bylo pětileté přežívání bez příznaků choroby 72% (42).

Výsledky radioterapie střeva je dnes velmi obtížné hodnotit pro malé soubory nemocných, z nichž většina má současně chirurgickou terapii. V jedné studii, kde byla radioterapie po operaci podávána s kurativním záměrem, bylo pětileté odhadované přežívání bez choroby u lokalizovaných lymfomů nízké i vysoké malignity 65%, o něco nižší než u PGL v souladu s celkově horší prognózou těchto nemocných (42).

Vzhledem k uvedeným výsledkům i nižšímu riziku pozdních komplikací je radioterapie některými autory preferována jako primární léčba lokalizovaných stádií PGIL před terapií chirurgickou (13).

7.1. Léčba MLP

Protože MLP je ve většině případů extranodální manifestací lymfomu pláštěvé zóny (MCL), je terapie analogická léčbě nodálního typu MCL. Chirurgická léčba není vzhledem k poškození dlouhých i nesouvisejících úseků střeva doporučena a zůstává vyhrazena pouze k řešení komplikací (39). Základem léčby je chemoterapie, která je vzhledem ke špatné prognóze choroby agresivní, podobně jako u MCL.

V prvních souborech léčených nemocných bylo průměrné celkové přežívání pouze 20-30 měsíců. Podobné neuspokojivé výsledky jsou s kombinovanou chemoterapií neobsahující anticykliny (režim COP). Chemoterapeutická kombinace s anticyklinovým cytostatikem (doxorubicin 50 mg/m²+cyklofosfamid 650 mg/m²+teniposid 60 mg/m²+prednisolon 60 mg/m²x5, 6-8 cyklů po 3 týdnech) však vedla k velmi dobré parciální (45%) nebo kompletní remisi (35%), tedy k odpovědi u 80% nemocných, přičemž CR u některých pacientů přetrvávala dlouho i bez další terapie (49, 73). Velká část nemoc-

ných však nedosáhne po uvedené iniciální léčbě kompletní remise, někdy pro rychlý rozvoj rezistence zejména na anticyklinové cytostatikum. Proto u nemocných s neúplnou léčebnou odpovědí nebo při relabující chorobě, případně již v první remisi, přichází do úvahy myeloablativní léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk. Takový intenzivní přístup vedl při použití cyklofosfamidu s celotělovým ozařením k CR u 80% hodnocených nemocných (73). Nemocní, u nichž není transplantace možná, mohou být léčeni monoterapií alkylačním cytostatikem, případně abdominálním ozařením (25 Gy), pokud je jejich reziduální choroba lokalizovaná.

7.2. Léčba EATCL

Léčba většinou zahrnuje kombinovanou chemoterapii, případně chirurgický výkon doplněný chemoterapií, ale její efekt je často malý a krátkodobý. Prognóza je horší než u B-buněčných lymfomů střeva. Smrt nastává v důsledku mnohočetných perforací střeva při ulceracích relabujícího nebo refrakterního lymfomu. V nedávno publikované sérii 32 nemocných byl medián přežívání pouze 6,5 měsíců (47).

7.3. Léčba Burkittova lymfomu

Hlavní léčebnou možností je intenzivní kombinovaná chemoterapie, analogická nodální formě choroby. Chirurgický výkon může řešit akutní situaci, ale samotná chirurgická léčba, doplněná případně ozařováním, není dnes považována za dostatečnou terapii.

8. Prognóza léčených nemocných

Celková prognóza léčených nemocných s PGIL je zpravidla lepší než u ostatních malignit zažívacího traktu. Lokalizovaná stádia PGL mohou mít lepší prognózu i proti nodálním lymfomům. Výsledky léčby PGIL závisí především na iniciálním stádiu onemocnění a na tom, zda jde o primární lymfom žaludku nebo střeva. Význam histologického typu lymfomu je méně zřetelný a podle mnoha autorů není signifikantní. Mezinárodní prognostický index je používán i u nemocných s PGIL, ale dlouhodobé přežívání mohou mít i nemocní s vysokým IPI, z nichž až 40% přežívá 5 roků od stanovení diagnózy.

Mezi operovanými mají podle většiny prací signifikantní výhodu nemocní s kurativní resekci, jimž byl nádor odstraněn celý. Radikální resekce se zdaří častěji u nemocných s primárním lymfomem žaludku než u střevních lymfomů. Významným příznivým faktorem prognózy operovaných nemocných jsou negativní okraje resekatu (95).

Pětileté celkové přežívání neselektovaných nemocných všech stádií a histologických typů nízké i vysoké malignity je udáváno u PGL v rozmezí 40-65% (průměrně 55%) a u střevních lymfomů přibližně u 45% léčených (29, 67). Nejlepší prognózu má časný lymfom žaludku ve stádiu I₁, u něhož je pětileté celkové přežívání udáváno 90% a desetileté 70% (67). Ještě lepší prognózu může mít MALT lymfom žaludku nízké malignity nepřesahující submukózu.

Tabulka 3 srovnává celkové pětileté přežívání různým způsobem léčených nemocných s lokalizovanými primárními lymfomy žaludku a střeva podle postiženého orgánu a stádia choroby.

Tabulka 3. Pětileté přežívání nemocných s PGIL podle lokalizace choroby (17)

Lokalizace	žaludek	tenké střevo	tlusté střevo
Stádium I	70-85%	40-60%	30-40%
Stádium II	35-60%	20%	není udáno

Relapsy MALT lymfomu nízké malignity nastávají převážně v zažívacím traktu včetně Waldayerova mízního okruhu a příušní žlázy. Může k nim docházet i po dlouhých letech a byly popsány i za 14 roků po léčbě primárního nádoru. Výskyt

relapsů MALT lymfomu nízké malignity po úspěšné eradikační léčbě je udáván u 10% léčených (53).

U PGL vysoké malignity byl výskyt relapsů popsán u 14% nemocných, ale může být i vyšší (75). V práci Radaszkiewiczze byl ve velkém souboru 307 nemocných s PGIL ve stádiích I a II kumulativní výskyt relapsů do 5 roků od iniciální terapie 22% u žaludečních a 44% u střevních lymfomů (67).

Vzhledem k mutagennímu efektu alkylačních látek a záření by měli být nemocní po úspěšné léčbě PGIL periodicky sledováni také z hlediska možného vzniku **sekundárních maligních nádorů**, především adenokarcinomu v žaludečním pahýlu.

9. Souhrn

Primární lymfomy zažívacího traktu tvoří zvláštní skupinu extranodálních lymfomů, mezi nimiž je specifickou jednotkou MALT lymfom. Termín MALT lymfom je v současné době doporučeno používat pouze pro onemocnění nízké malignity, které může reagovat na antibiotickou léčbu infekce HP. **Eradikace HP** by mohla být vhodnou i samotnou terapií MALT lymfomu žaludku v lokalizovaném stádiu, zejména u nemocných s časným lymfomem nepřesahujícím submukózu. V současné době však stále není jisté, zda i u lokalizovaného lymfomu je samotná eradikační terapie účinná v **dlouhodobé kontrole choroby**. Doba sledování až dosud léčených nemocných je relativně krátká, přestože dosavadní výsledky eradikace HP jsou zatím výborné. K definitivnímu zhodnocení efektu této léčby je nezbytné sledování nemocných nejméně 5-10 roků, které mimo jiné ukáže, jaký je skutečný význam často pozorované přetrvávající monoklonality ve vzorcích z dříve postižené tkáně. Eradikaci HP jako jedinou terapií MALT lymfomu lokalizovaného stádia je proto dnes stále nutno považovat za terapii experimentální a lze ji podávat pouze za pečlivého monitorování v rámci klinických studií. Při výběru nemocných, kteří budou mít největší pravděpodobnost úspěchu po eradikaci HP, je nutno zdůraznit přesnou diagnostiku a kompletní staging s vyloučením vyššího klinického stádia a komponenty vysokého stupně malignity lymfomu.

Bezpečnou a účinnou alternativou léčby u nemocných nereagujících na eradikaci HP nebo u HP negativních je **radioterapie**. Ta dnes využívá zdokonalené metody ozáření nejen oblasti primárního nádoru a postižených uzlin, ale také ozáření celého břicha. Vykrývání ledvin a jater v průběhu radioterapie snižuje nežádoucí účinky této léčby.

Klasická operační léčba již dnes není u primárního lymfomu žaludku nezbytná ani pro přesnou diagnózu, ani pro staging choroby a je nahrazována moderními diagnostickými metodami a léčebnými postupy zachovávajícími žaludek. Chirurgické řešení může být u MALT lymfomu indikováno ve vybra-

ných urgentních případech, především u nádorů velkého objemu a tam, kde hrozí krvácení nebo perforace stěny v případě konzervativní léčby, to je u endosonograficky transmurálního postižení žaludku nebo střeva. Operační redukce nádorové hmoty, debulking, však u většiny nemocných s PGIL pravděpodobně nezlepšuje celkový výsledek léčby.

Lokoregionální léčebná strategie, využívající eradikační antibiotické léčby, radioterapie a nebo chirurgického výkonu, je založena na zkušenosti, že PGIL často zůstávají relativně dlouhou dobu omezeny na zažívací trakt. Tyto léčebné postupy mohou tedy být dlouhodobě úspěšné pouze u nemocných v lokalizovaných stádiích PGIL.

U nemocných s pokročilejší chorobou, především od stádia II₂, je využívána **chemoterapie**. Kombinovaná chemoterapie obsahující antracyklinové cytostatikum je u nemocných s agresivními lymfomy možným postupem i u lokalizovaných stádií. Chirurgická léčba by mohla být rezervována pro případy nereagující na iniciální chemoterapii. U nemocných s MALT lymfomy nízké malignity přichází v pokročilém stádiu choroby v úvahu také cytostatická monoterapie chlorambucilem nebo cyklofosfamidem, která však u lokalizované choroby měla v dosavadních studiích horší výsledky než lokální terapeutické postupy.

Kombinovaná léčba, zejména chemoterapie s radioterapií, může být u PGL vysoké malignity léčbou zachovávající žaludek a předcházející tak dlouhodobým následkům gastrektomie. Multimodální terapie kombinující operační výkon s chemoradioterapií je účinná v mnoha případech pokročilých stádií PGIL s nepříznivou prognózou.

Primární střevní lymfomy mohou vyžadovat odlišný přístup než lymfomy žaludku, jednak pro větší obtíž s diagnostikou a určováním hloubky postižení stěny střeva a také proto, že choroba bývá častěji zachycena v pokročilejším stádiu. Operační výkon je zde častějším postupem. Chirurgická resekce s odstraněním nádorové masy je indikována v urgentních situacích vyplývajících z obstrukce, perforace nebo závažného krvácení do GIT, kterými se primární lymfom střeva manifestuje již na počátku asi u třetiny nemocných. Časté multisegmentární postižení střeva vyžaduje použití chemoterapie.

Léčba PGIL může mít z dlouhodobého hlediska zejména u lokalizovaných stádií lepší výsledky než ostatní extranodální lymfomy. **Různé léčebné postupy**, jako jsou eradikace HP, chirurgický výkon, radioterapie nebo chemoterapie, mohou přitom mít **navzájem srovnatelné výsledky** a v mnoha případech **dnes nelze uzavřít, který typ terapie je v daném případě výhodnější**. Pro stanovení optimální léčebné strategie budou proto nutné další prospektivní studie, které potvrdí výhody a potencionální nevýhody jednotlivých druhů léčby.

Poznámka: Literatura je uvedena v I. části práce, Klinická onkologie 15 2/2002, str. 55–57.