

Maligní lymfomy – minulost, současnost a budoucnost

Malignant Lymphomas – Past, Present and Future

Trněný M., Klener P. Jr., Pytlík R.

I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Předkládaný přehled velmi stručně shrnuje zásadní mezníky ve vývoji poznání a léčby maligních lymfomů. Historie poznání maligních lymfomů se datuje od prvního popisu Thomasem Hodgkinem v roce 1832. Klasifikace lymfoproliferativních nádorů se prakticky každých 10 let měnila jako odraz prohlubujícího se poznání. Systémová léčba se vyvíjela v několika etapách od chemoterapie v monoterapii, přes kombinovanou chemoterapii, imunoterapii reprezentovanou rituximabem až do zatím čtvrté etapy, která je charakterizována řadou nových léků zaměřených na důležité patogenetické mechanismy vzniku a růstu lymfomů. Radioterapie zůstává nedílnou a důležitou součástí léčby lymfomů. Incidence lymfoproliferací stále roste, ale do roku 2000 začala klesat mortalita jako důsledek cílené léčby založené na znalostech biologie a patogeneze.

Klíčová slova

lymfom – klasifikace – chemoterapie – cílená léčba

Summary

This review summarizes the key steps on the way to understanding lymphoma biology and management. The history of lymphomas started in 1832 when Thomas Hodgkin first presented lymphomas. Classification of lymphoproliferative tumors has changed almost every 10 years as a reflection of deeper knowledge of this disease. Systemic therapy has developed in several steps starting by monotherapy with different chemotherapeutic agents, followed by the era of combination chemotherapy and by the rituximab era, which significantly changed the treatment paradigm. Several years ago, we entered into the fourth era characterized by many different targeted treatments. Radiotherapy remains an important part of lymphoma management. Lymphoproliferative tumors incidence is growing but mortality has started to decline starting in the year 2000 as the reflection of targeted therapy based on biology and pathogenesis.

Key words

lymphoma – classification – chemotherapy – targeted therapy

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR č. NT13072-4/2012 a NT12193-5/2011 a PRVOUK 27/LF1/1.

This study was supported by grants of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT13072-4/2012 a NT12193-5/2011 and PRVOUK-27/LF1/1.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

I. interní klinika – klinika hematologie
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: trneny@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 10. 2015

Přijato/Accepted: 3. 10. 2015

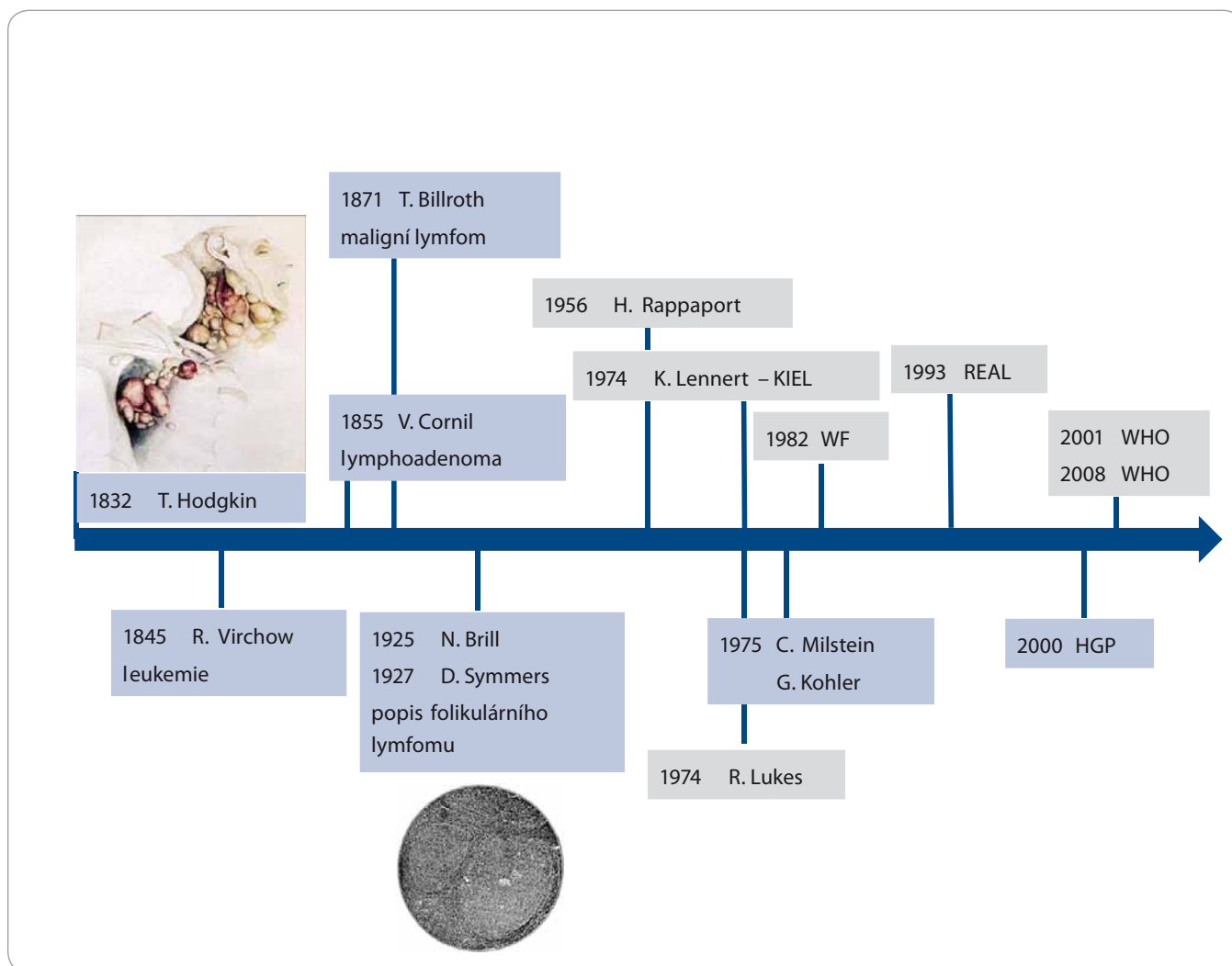
<http://dx.doi.org/10.14735/amko20153555>

Historie lymfomů

Hodgkinův lymfom a potažmo i non-Hodgkinovy lymfomy nesou svůj název po dr. Thomasu Hodgkinovi (17. 8. 1798–5. 4. 1866), který v roce 1832 [1] popsal několik případů nemocných s adenomegalií, splenomegalií. V následujícím století byly některé z těchto případů histologicky verifikovány jako klasické případy toho, co nyní klasifikace nazývá klasickým Hodgkinovým lymfomem s Reed-Sternbergovými buňkami. Dnes užívané termíny leukemie použil poprvé v 19. století R. Virchow v roce 1845 a slovo lymfom v roce 1871 T. Billroth. Názvoslovný vývoj v oblasti lymfomů probíhal (a probíhá) celou dobu,

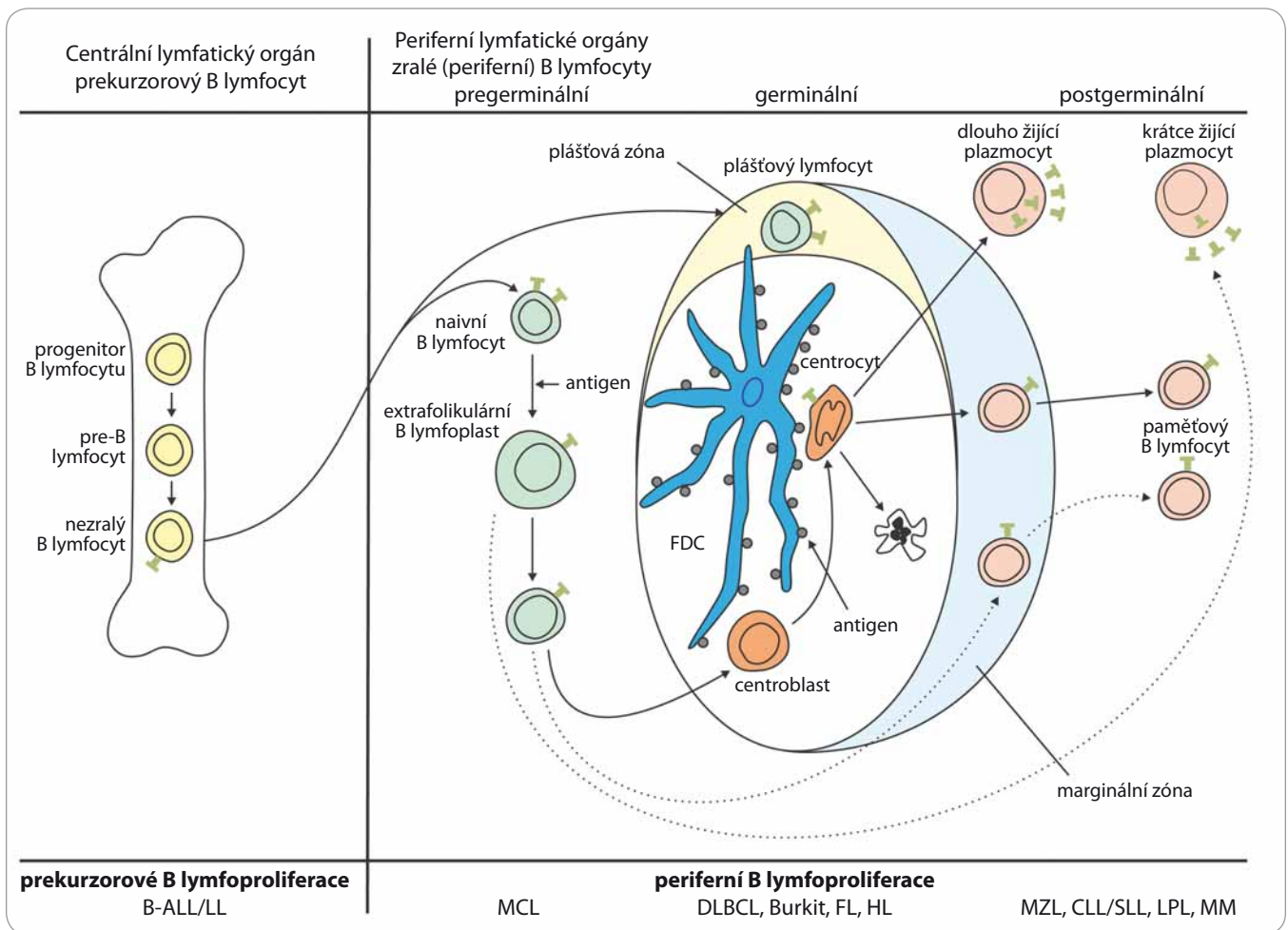
stejně jako klasifikační pokusy. Po druhé světové válce se ujal jako první široce používaná klasifikace Rappaportův popis folikulárních lymfomů (FL) z roku 1956, jenž kladl důraz na přesná morfologická kritéria [2,3]. Postupný rozvoj imunologických metod a poznání funkčních vztahů ve vývoji lymfocytů vedl v roce 1974 ke vzniku dvou klasifikací. Na americkém kontinentě Lukesovy [4], nazývané též Lukesovy-Collinsovy, a v Evropě tzv. Kielské klasifikace [5,6]. Zásadním posunem v technologickém instrumentáriu bylo objevení metody tvorby monoklonálních protilátek Kohlerem a Milsteinem v roce 1975 [7]. Umožnilo prudký roz-

voj poznatků a přenos těchto pozorování do diagnostiky, ale také postupně do oblasti terapie. Terminologická nejednotnost a z toho vyplývající neschopnost porovnávat různé sestavy nemocných a přenášet poznatky mimo publikující pracoviště vedly ke snaze sjednotit klasifikaci. Prvním krokem byla snaha vytvořit alespoň něco jako „překladový slovník“ mezi jednotlivými klasifikacemi, což našlo odraz v dokumentu Working formulation publikovaném v roce 1982 [8]. Rozvoj cytogenetických a molekulárně biologických technik vedl dále k prohloubení znalostí o biologické charakteristice nádorů, jejich vývoje. Pracovní skupina hemato-



Obr. 1. Přehled důležitých mezníků ve vývoji poznání a klasifikace lymfoproliferativních chorob. Kresba nemocného s lymfadenopatií je z roku 1828 a je dokumentací sedmého případu z Hodgkinovy práce.

WF – working formulatin, REAL – Revised European and American Lymphoma Classification, HGP – Human Genom Project, WHO – WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Bližší popis v textu.



Obr. 2. Schéma vývoje B lymfocytu a přehled jednotlivých jednotek B buněčných lymfoproliferativních nádorů.

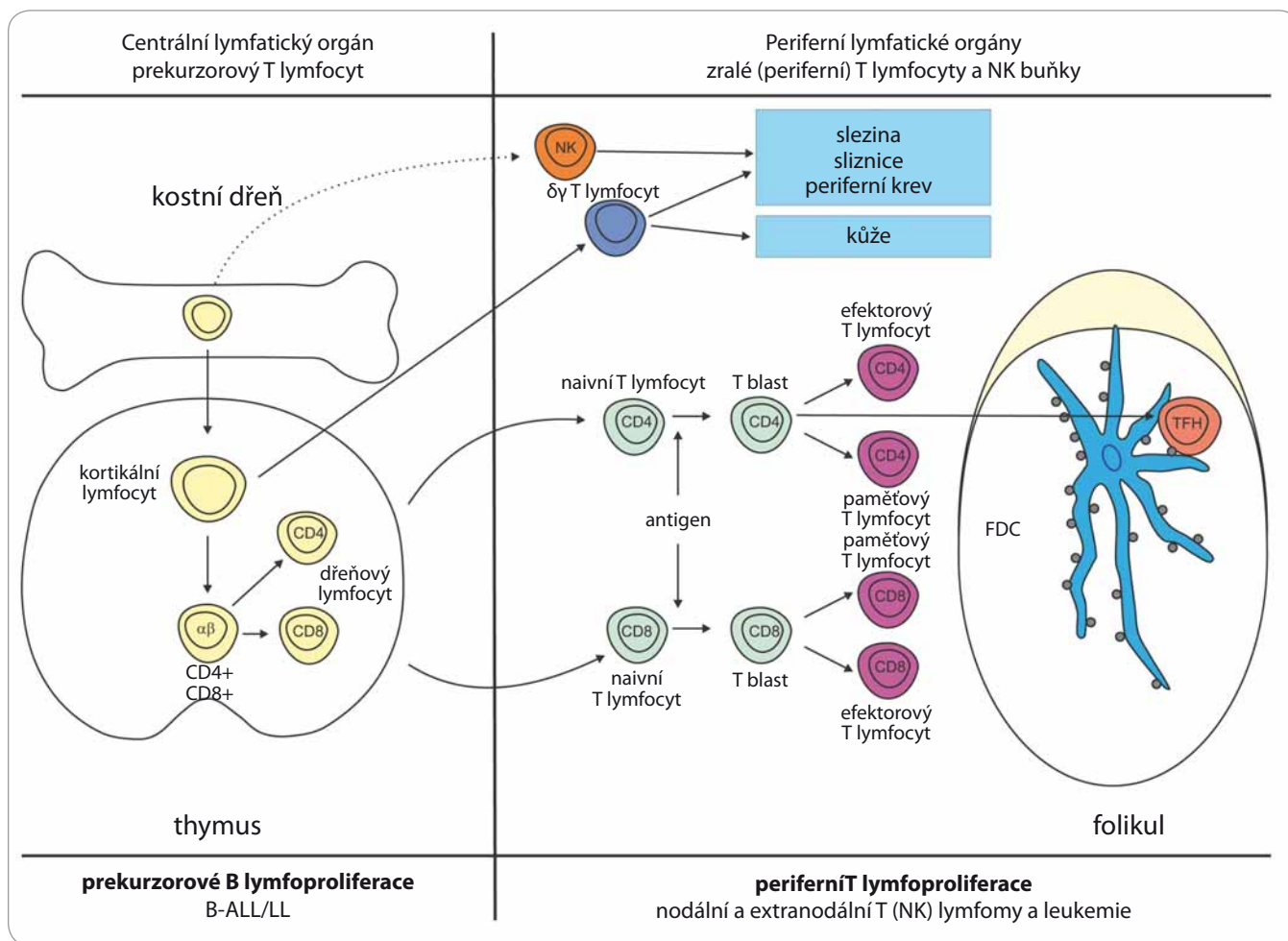
B-ALL/LL – B buněčná akutní lymfoblastová leukemie/lymfoblastový lymfom, MCL – lymfom z pláštových buněk, DLBCL – difúzní velkobuněčný lymfom, Burkitt – Burkittův lymfom, FL – folikulární lymfom, HL – Hodgkinův lymfom, MZL – lymfom z marginální zóny, CLL/SLL – chronická lymfocytární leukemie/lymfom z malých lymfocytů, LPL – lymfoplazmocytní lymfom, MM – mnohočetný myelom, FDC – folikulární dendritická buňka

patologů a kliniků již z obou břehů Atlantického oceánu publikovala v roce 1994 pracovní verzi tzv. REAL klasifikace (Revised European and American Lymphoma Classification) [9]. Dříve zmíněný rozvoj molekulární biologie a technologií je charakterizován mimo jiné projektem cíleným na poznání celého lidského genomu (Human Genome Project – HGP). Tyto poznatky akcelerovaly další poznání i v oblasti nádorů, v tomto případě lymfomů a leukemií [10]. REAL klasifikace se pak stala podkladem pro celosvětovou WHO klasifikaci nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně v roce 2001 a 2008 [11,12]. V současné době proběhl její update. Obrázek 1 shrnuje jednotlivé časové mezníky ve vývoji klasifikací.

Biologie a současná klasifikace lymfomů

Lymfomy mohou vzniknout na jakémkoli stupni vývoje lymfocytu. Schematicky je vývoj B lymfocytu a jemu odpovídající jednotky shrnut na obr. 2 a vývoj T lymfocytu na obr. 3. Na úrovni prekurzorové buňky dochází ke vzniku akutní lymfoblastové leukemie (ALL) a lymfoblastového lymfomu (LL). Současný pohled na biologii a kliniku těchto dvou jednotek – stejně jako na chronickou lymfocytární leukemii (CLL) a lymfom z malých lymfocytů (small lymphocytic lymphoma – SLL) – je ten, že se jedná o jednu jednotku s rozdílnou klinickou manifestací. Mimo ALL a LL řadíme všechny ostatní jednotky do skupiny periferních lymfoproliferací. To ovšem ne-

znamená, že některé prvotní události nevznikají již na úrovni prekurzorových buněk. Příkladem může být t(14;18) (q32;q21), která vzniká již v kostní dřeni a pro vývoj FL, pro nějž je typická, ale pro jeho vývoj ne postačující, jsou nutné další události [13]. Většina B lymfoproliferací vychází z buněk, které prošly zárodečným centrem. Zásadní událostí je zde prezentace antigenu pomocí profesionálních antigen prezentujících buněk a na základě toho prodělaná somatická hypermutace ve variabilní oblasti Ig genu. Buňky, u nichž došlo k úspěšné hypermutaci, se dále vyvíjejí do paměťových nebo plazmatických buněk. U těch, u nichž byla vysoce afinní mutace neúspěšná, je indukována apoptóza [14]. Buňky mohou z této apoptózy uniknout



Obr. 3. Schéma vývoje B lymfocytu a přehled jednotlivých jednotek T buněčných lymfoproliferativních nádorů.

T-ALL/LL – T buněčná akutní lymfoblastová leukemie/lymfoblastový lymfom

a tyto mechanismy se potom podílejí na nádorovém vzniku. Jedním z mechanismů, který může stát za umožněním tohoto úniku, je infekce virem EBV. Z buněk, které prošly germinálním centrem, vznikají FL, DLBCL (difuzní velkobuněčný B lymfom), Hodgkinův lymfom, Burkittův lymfom a další. Mechanismus antigenní prezentace nemusí být vždy závislý na antigen prezentujících buňkách. B lymfocyty, které se setkají s antigenem alternativním způsobem, mohou potom procházet marginální zónou a mohou z nich také vznikat paměťové lymfocyty nebo lymfocyty produkující protilátky. Jejich charakteristikou potom je, že nesou somatickou mutaci. To částečně vysvětluje, proč CLL vzniká z paměťových B lymfocytů, ale část nese somatickou mutaci IgV_H a část ne [15]. Lymfom z plášťových buněk (mantle cell lym-

phoma – MCL) vzniká z naivních B lymfocytů nacházejících se nebo recirkulujících plášťovou zónou a nese typickou translokaci t(11;14)(q13;q32), která je základem patogenetickým mechanismem. Z buněk marginální zóny potom vznikají zejména lymfomy z marginální zóny, jenž jsou však většinou extranodální. Obrázek 3 zjednodušeně představuje dráhu vývoje T lymfocytů a vznik T lymfoproliferací. I ty můžeme rozdělit na prekurzorové (T ALL a T lymfoblastový lymfom) a periferní. Z periferních T lymfomů jsou nejčastější anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL – alk pozitivní nebo negativní), angioimmunoblastický T lymfom (AITL) a periferní T lymfom blíže nespecifikovaný (PTL NOS). Existuje celá řada primárně extranodálních T lymfomů, zejména kožních, ale také postihujících gastrointestinální trakt a další. Při vzniku

lymfomů hrají klíčovou roli i změny epigenetické [16,17]. Nejedná se však pouze o změny na úrovni vlastní nádorové lymfomové buňky, ale v patogenezi se uplatňuje velkou mírou mikroprostředí [18,19].

Etiologie

Jedním z nejdůležitějších faktorů vzniku lymfomu je porucha imunitního systému. Zejména se jedná o imunopresi, kdy jako extrémní případy může sloužit HIV infekce a rozvoj AIDS [20], stav po transplantacích solidních orgánů s následnou imunopresí (post transplantací lymfoproliferace) [21]. Existuje kauzální souvislost mezi některými infekčními agens a vznikem lymfomů, i když penetrace je velmi nízká. Mechanismus může být buď přímý (např. zabudování do genomu buňky) třeba u EBV, HTLV1, KSHV. Nebo se dále uplatňuje

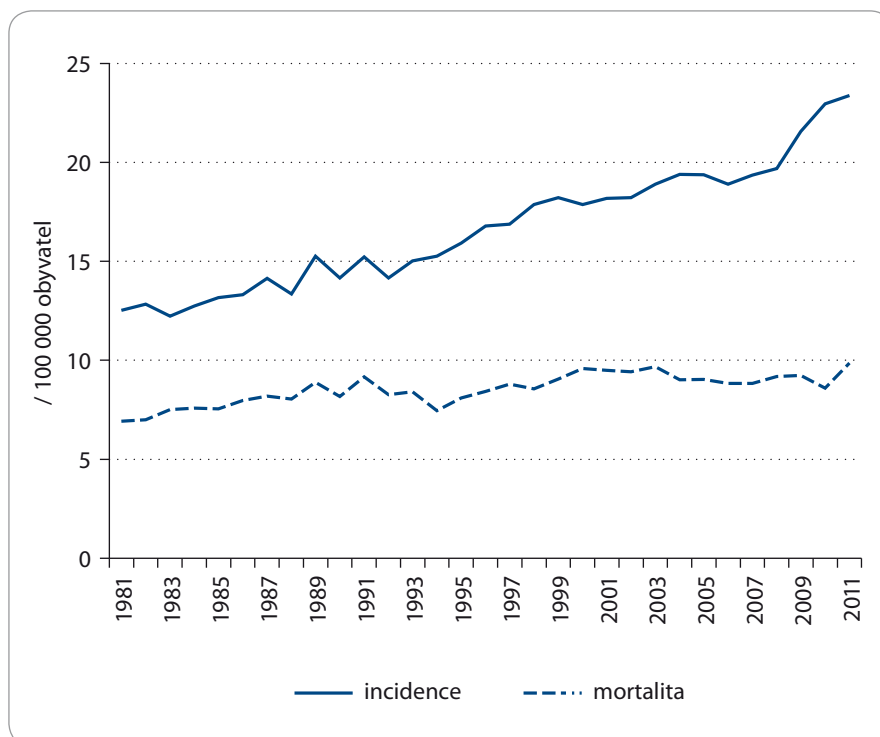
chronická antigenní stimulace, jako je tomu např. u *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*. Z virových agens se může uplatnit již zmíněný HIV, EBV, HCV. Imunosupresivní mechanismus byl popsán u EBV, HIV, KSHV [22]. Rovněž existuje v některých případech rodinná zátěž, jak bylo uvedeno v řadě familiárních výskytů [23,24].

Epidemiologie

Incidence maligních lymfomů kolísá kolem 15 na 100 000 obyvatel s poměrně velkou geografickou variací. V roce 2011 bylo v ČR diagnostikováno téměř 2 500 nových nemocných, což představuje stav, kdy každé 3,5 hod je diagnostikován nový pacient. Největší skupina jsou non-Hodgkinovy lymfomy následované CLL a Hodgkinovým lymfomem. Incidence těchto lymfoproliferací s výjimkou Hodgkinova lymfomu zatím každoročně stoupá. Jen od roku 2000 incidence stoupla o více než 30 %. Od tohoto roku jsme však také začali pozorovat stagnaci a postupný pokles úmrtnosti na tyto choroby. Poměr zemřelých na jedno z těchto nádorových onemocnění vůči nově diagnostikovaným klesl z 55 % v roce 1981 na 37 % v roce 2010, resp. 42 % v roce 2011 (graf 1) [25].

Diagnóza a stážování

V oblasti diagnostiky lymfomů se v současnosti uplatňuje vysoce specializovaná hematopatologie s instrumentáři imunohistochemickým, průtokovou cytometrií a molekulární biologii. Pro zjištění rozsahu onemocnění a hodnocení odpovědi jsou v současné době aplikována mezinárodní doporučení, která jsou založena u řady podtypů na využití celotělové PET s použitím ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (FDG) [26,27]. Přestože neexistuje v některých jednotlivých bodech těchto doporučení shoda a je stále nutné používat spolu s PET i CT a v řadě případů pouze CT, znamená využití PET významný posun. Na druhou stranu je nutná při hodnocení výsledků léčby obezřetnost tam, kde přetrvává nebo se objeví znovu PET pozitivita, neboť to může být v důsledku nenádorové příčiny (reaktivní změny, infekce, granulomatózní proces). Vždy se proto snažíme indikovat histologickou revizi.

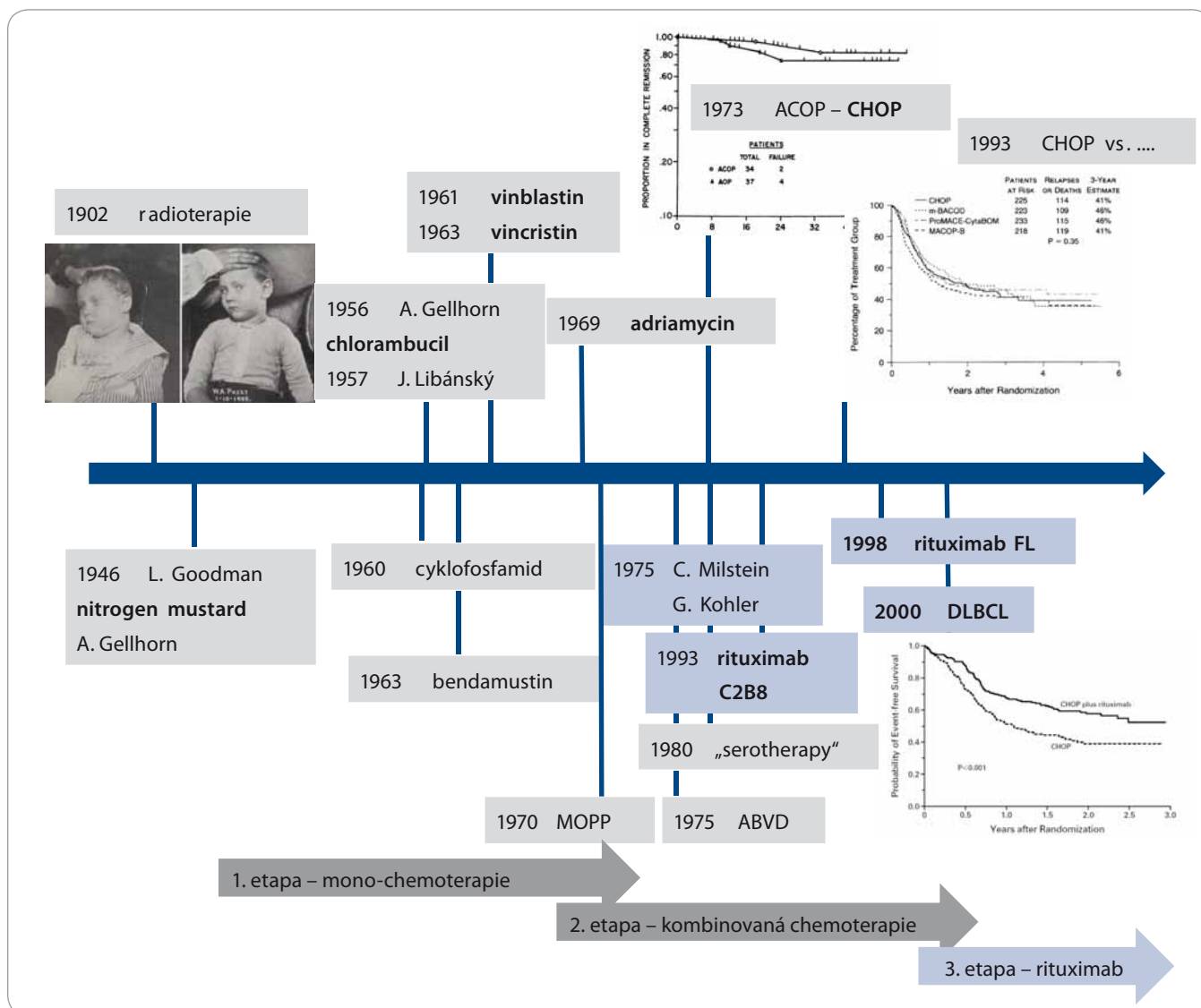


Graf 1. Vývoj incidence a mortality na lymfom (Hodgkinův i non-Hodgkinův) a chronické lymfocytární leukemie v ČR (z dat Ústavu národního zdraví a Národního onkologického registru [25]).

Léčba

Léčba lymfomů je příkladem velmi úspěšné aplikace moderních léčebných poznatků, které v současnosti vycházejí ze stále lepšího poznání patogenese a biologických charakteristik. Přehledně vývoj shrnuje obr. 4. Jedním z prvních dokladů o velmi dobré senzitivitě lymfomu k radioterapii byla práce z roku 1902 [28] (fotografie léčeného chlapce je na obr. 4). Další vývoj nastal po roce 1945 a můžeme ho rozdělit do několika fází. První fází bylo objevení a zavedení vlastní chemoterapie. V letech 1946–1970 byla objevena prakticky všechna cytostatika, která používáme dodnes. Dokonce i lék, jenž prožil své znovuzrození počátkem tohoto tisíciletí – bendamustin [29], byl objeven v roce 1963 [30]. Monoterapie znamenala jistě zlepšení léčebných výsledků, ale za další významnou etapu je nutné považovat éru kombinované chemoterapie. V roce 1970 publikovala skupina vedená DeVitou kombinovaný režim MOPP (nitrogen-mustard, vinkristin, prokarbazin a prednison) u nemocných s Hodgkinovým lymfomem [31], i když, jak uvádí

v tomto článku, začali ho používat v roce 1964. V roce 1975 publikovala skupina vedená Bonadonnou studii s antracyklinovým režimem ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) [32], který používáme dosud. Hodgkinův lymfom se tak stal prvním nádorem, který bylo možné vyléčit v pokročilém stadiu. V roce 1973 byl publikován skupinou vedenou Emilem Freiem III. režim ACOP, který je vlastně režimem CHOP, a byl použit v léčbě non-Hodgkinových lymfomů [33]. I tento režim používáme rovněž až do dnešní doby. Existovala snaha zlepšit výsledky léčby dalšími kombinacemi, v originálních reportech vypadaly příznivě, ale v případech non-Hodgkinových lymfomů se ukázalo, že prakticky žádný není lepší než CHOP [34]. Snad jedinou výjimkou je režim ACVBP, který se ukázal jako lepší než CHOP jak v prerituximabové éře [35], tak v kombinaci s rituximabem [36]. U Hodgkinova lymfomu byl zaveden intenzivnější režim – eskalovaný BEACOPP –, který vykazuje ve srovnání s COPP/ABVD větší efektivitu, ale za cenu vyšší toxicity [37]. Třetí významnou kapitolou léčby lymfomů, kterou mů-



Obr. 4A. Vývoj léčby maligních lymfomů.

FL – folikulární lymfom, DLBCL – difúzní velkobuněčný lymfom, MOPP – nitrogen mustard, vinkristin, prokarbazin a prednison, ABVD – adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin

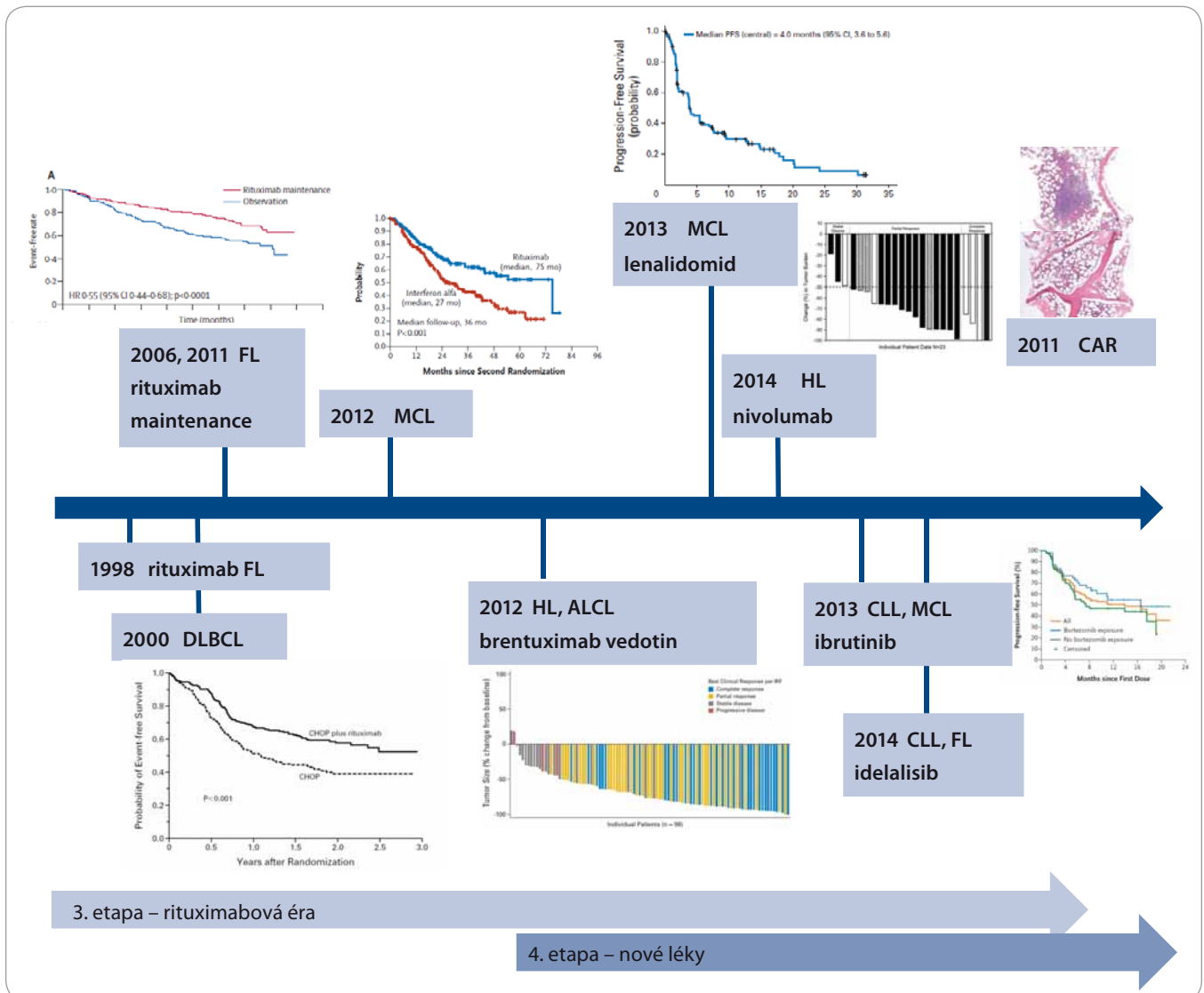
žeme datovat od 90. let minulého století do současnosti, je zavedení imuniterapie monoklonálními protilátkami. První práce fáze I studie s rituximabem byla publikována v roce 1994 [38], zásadní fáze II studie s touto anti-CD20 chimerickou protilátkou v monoterapii byla uveřejněna v roce 1998 [39]. Počátek této kapitoly však najdeme již v roce 1975, kdy byla publikována metoda výroby monoklonálních protilátek [7], a již v roce 1980 byla monoklonální protilátka Ab 89 proti blíže nespecifikovanému antigenu testována na pacientovi [40]. Zavedení kombinované imunochemoterapie, nejčastěji představované kom-

binací R-CHOP [41], byl krok, který výrazně změnil léčebné možnosti. Od roku 2000 se také zastavila a začala klesat úmrtnost na lymfomy a CLL. Jestliže ještě v prvním desetiletí tohoto století byla zásadní otázka, zda rituximab zlepší výsledky spolu s chemoterapií nebo ne, v současnosti se otázka obrátila ve formulaci: Jaká chemoterapie je nejlepším partnerem rituximabu? Postupně se objevily další nahé protilátky, např. obinutumab, který se ukázal ve srovnání dvou anti-CD20 protilátek u CLL lepší než rituximab [42]. Lze tedy říci, že v posledních 10 letech byla odstartována zatím poslední, v pořadí čtvrtá, zásadní kapitola

vývoje léčby lymfomů. Rituximab zůstává základem úspěšné léčby B lymfoproliferací, ale objevují se snahy nahradit ho účinnějšími variantami anti-CD20 protilátky. Rovněž se objevují protilátky proti novým cílům, modifikace anti-CD20 protilátek a testuje se celá řada nových látek.

Výhled s novými léky

O obinutumabu jako nové anti-CD20 protilátce již byl pojednáno. Dosud jako jediná nová protilátka ukázal lepší výsledky než rituximab, alespoň u CLL. Protilátky také mohou být modifikovány, může být na ně navázána radioaktivní látka, např. ibritumomab (anti-CD20 pro-



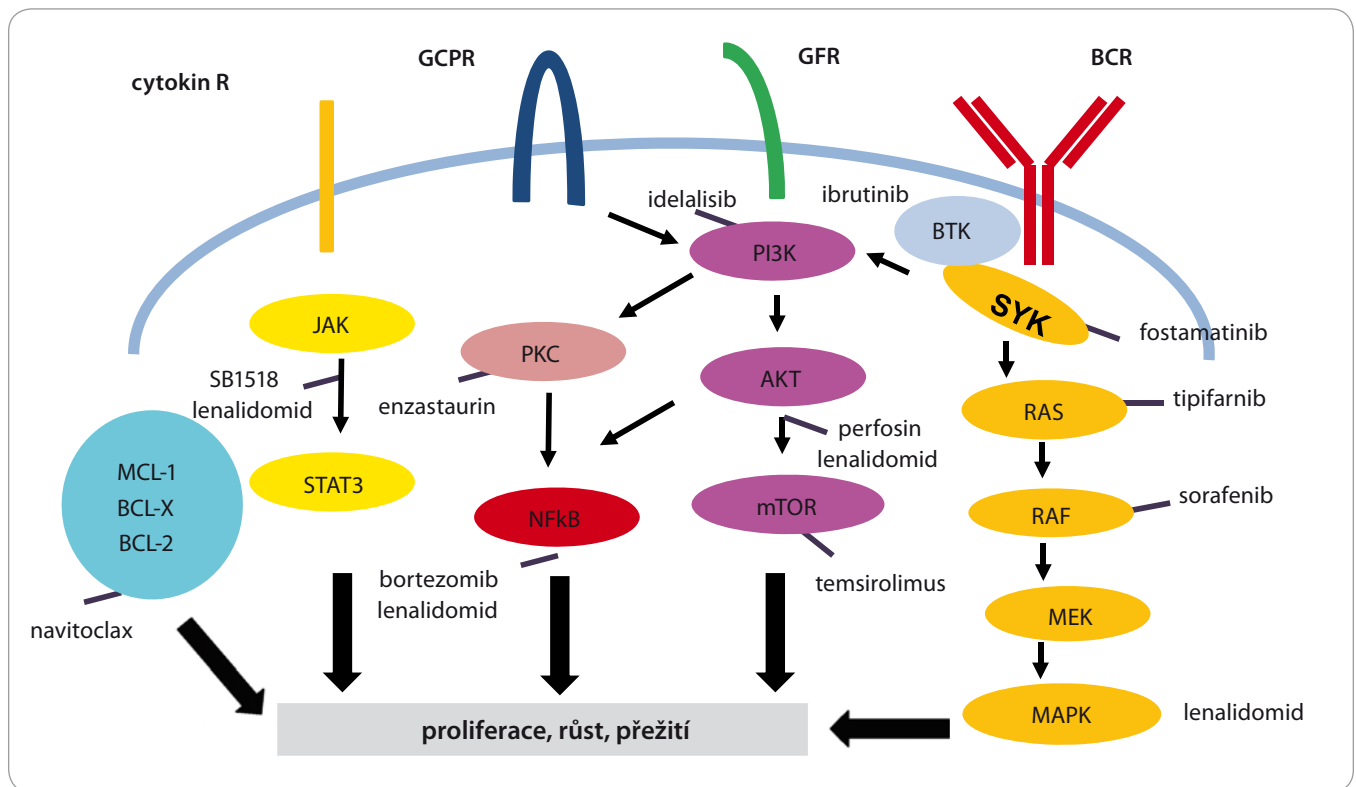
Obr. 4B. Současná etapa vývoje léčby maligních lymfomů.

FL – folikulární lymfom, DLBCL – difuzní velkobuněčný lymfom, MCL – lymfom z plášťových buněk, HL – Hodgkinův lymfom, CLL – chronická lymfocytární leukemie, ALCL – anaplastický velkobuněčný lymfom

tilátka tiuxetan s ⁹⁰Ytriem [43]. Poprvé se uplatnily protilátky u jiných lymfoproliferací než z B lymfocytů. Jedná se o anti-CD30 protilátku brentuximab vedotin, kde je navázána antitubulinová látka auristatin. Tato protilátka se ukázala jako účinná u Hodgkinova lymfomu [44] a anaplastického velkobuněčného lymfomu, který je také CD30 pozitivní [45]. Jako velmi atraktivní se jeví koncept tzv. BiTe protilátek, které jsou bispecifické, obvykle anti-CD3 cílené na T lymfocyt a další vazebné místo na cílové buňce. Příkladem může být blinatumomab (anti-CD3 a anti-CD19) a jeho použití u ALL [46] a nově i u lymfomů [47] nebo

protilátka AFM13 (anti-CD30/CD16A) testovaná ve fázi I u Hodgkinova lymfomu [48]. Další velkou skupinou nových léků jsou látky, které jsou zaměřeny na jednotlivé dráhy důležité v patogenezi lymfomů, jak je vidět na obr. 5 (modifikováno podle [49,50]). Jako velmi důležitá se ukazuje dráha signalizace B buněčného receptoru (BCR), zejména u DLBCL ABC (activated B-cell) podtypu, CLL a MCL. Inhibitor Brutonovy kinázy ibrutinib je velmi potentní lék pro MCL [51] i CLL [52]. Recentně byly publikovány výsledky studie časně fáze u DLBCL podtypu ABC [53]. Další lék, který se dostává do klinické praxe, je inhibitor fosfati-

dylinositol-3-kinázy delta (PI3K) idelalisib. V kombinaci s rituximabem je používán u CLL [54] a je účinný u refrakterního FL [55]. Venetoclax (ABT-199) účinkuje prostřednictvím selektivní blokády bcl-2 proteinu a byly prezentovány velmi povzbudivé výsledky u CLL [56]. Poslední skupina léků, o níž je nutné se zmínit, jsou léky zasahující do mikroprostředí a ovlivňující interakci mezi lymfomem a imunitním systémem. Sem patří léky ze skupiny imidů, zejména lenalidomid. Je to lék s pleiotropním efektem jak na lymfomovou buňku, tak na mikroprostředí. Velmi povzbudivé výsledky byly publikovány v kombinaci s rituxi-



Obr. 5. Schematické znázornění jednotlivých klíčových drah a léčebných cílů v lymfomové buňce.

mabem u nemocných s FL jak v primoterapii [57], tak v relapsu [58]. V obou indikacích probíhají randomizované studie fáze III. Lenalidomid je rovněž velmi účinný lék u nemocných s relapsem MCL, jak bylo demonstrováno v randomizované studii [59]. Stejně jako v případě ibrutinibu se zdá, že účinkuje u DLBCL podtypu ABC a v kombinaci s imunochemoterapií R-CHOP [60] je nadějnou cestou pro tento prognosticky nepříznivý podtyp DLBCL. Posledními zmíněnými jsou tzv. checkpoint inhibitory, které blokují vazbu PD-1 a PD-L1, což je cesta, kterou se tumor snaží uniknout imunitnímu dozoru. Z hematologických diagnóz se zatím největší efekt ukázal u nemocných s Hodgkinovým lymfomem, kde byl použit nivolumab [61] nebo pembrolizumab [63]. U FL byla s nadějnými výsledky testována kombinace pidilizumabu s rituximabem [63].

Závěr

Závěrem lze shrnout, že vývoj poznání v oblasti lymfoproliferativních nádorů velmi efektivně umožnil výrazně zlepšit léčebné výsledky. Obzvláště v poslední

době se nalézáme v období dramatického rozvoje cílené léčby, která vychází z rychle se prohlubujících poznatků o biologii a patogenezi lymfomů.

Literatura

- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832; 17: 69–97.
- Hicks EB, Rappaport H, Winter WJ. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9(4): 792–821.
- Rappaport H. Tumors of the Hamatopoietic systems. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
- Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34 (Suppl 4): 1488–1503.
- Bennett M, Farrer-Brown G, Henry K et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; 304(7877): 405–408.
- Lennert K. Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticuloses. *Acta Neuropathol Suppl* 1975; Suppl 6: 1–16.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256(5517): 495–497.
- National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; 49(10): 2112–2135.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms:

a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5): 1361–1392.

- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403(6769): 503–511.
- World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC Press 2001.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2008.
- Mamessier E, Brousais-Guillaumot F, Chetaille B et al. Nature and importance of follicular lymphoma precursors. *Haematologica* 2014; 99(5): 802–810. doi: 10.3324/haematol.2013.085548.
- De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(3): 137–148. doi: 10.1038/nri3804.
- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352(8): 804–815.
- Jiang Y, Hatzl K, Shaknovich R. Mechanisms of epigenetic deregulation in lymphoid neoplasms. *Blood* 2013; 121(21): 4271–4279. doi: 10.1182/blood-2012-12-451799.
- Jiang Y, Melnick A. The epigenetic basis of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2015; 52(2): 86–96. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.01.003.
- Ame-Thomas P, Tarte K. The yin and the yang of follicular lymphoma cell niches: role of microenvironment heterogeneity and plasticity. *Semin Cancer Biol* 2014; 24: 23–32. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.001.
- Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(8): 517–534. doi: 10.1038/nrc3774.
- Gloghini A, Dolcetti R, Carbone A. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: from pathogenesis to pathology. *Semin Cancer Biol* 2013; 23(6): 457–467. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.004.

21. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8(3): 173–183. doi: 10.1007/s11899-013-0162-5.
22. De Paoli P, Carbone A. Microenvironmental abnormalities induced by viral cooperation: Impact on lymphomagenesis. *Semin Cancer Biol* 2015; 34: 70–80. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.009.
23. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 2005; 106(2): 668–672.
24. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009; 146(1): 91–94. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07721.x.
25. Uzis.cz [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Novotvary. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
26. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–3068.
27. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3048–3058.
28. Pusey W. Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposures to X-ray – a preliminary report. *JAMA* 1902; 38(3): 166–169.
29. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009; 27(9): 1492–1501. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7252.
30. Ozegowski W, Krebs D. w-[bis-(chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents. *J Prakt Chem* 1963; 20: 178–186.
31. Lowenbraun S, DeVita VT, Serpick AA. Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. *Cancer* 1970; 25(5): 1018–1025.
32. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975; 36(1): 252–259.
33. Gottlieb JA, Gutterman JU, McCredie KB et al. Chemotherapy of malignant lymphoma with adriamycin. *Cancer Res* 1973; 33(11): 3024–3028.
34. Fisher RI, Gaynon ER, Dahlborg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328(14): 1002–1006.
35. Tilly H, Lepage E, Coiffier BA et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102(13): 4284–4289.
36. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9806): 1858–1867. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61040-4.
37. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386–2395.
38. 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(8): 2457–2466.
39. McLaughlin P, Grillo L, 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(8): 2825–2833.
40. Nadler LM, Stashenko P, Hardy R et al. Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Res* 1980; 40(9): 3147–3154.
41. Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R et al. MabThera (rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): interim results of a randomized GELA trial. *Blood* 2000; 96 (Suppl 1): 950–950.
42. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1101–1110. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
43. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5156–5164. doi: 10.1200/JCO.2008.17.2015.
44. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2183–2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
45. Pro B, Advani R, Brice P et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2190–2196. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0402.
46. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 57–66. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
47. Viardot A, Goebeler M, Hess G et al. Treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with the bispecific T-cell engager (BiTE[®]) antibody construct blinatumomab: primary analysis results from an open-label, phase 2 study. *Blood* 2014; 124(21): 4460–4460.
48. Rothe A, Sasse S, Topp MS et al. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(26): 4024–4031. doi: 10.1182/blood-2014-12-614636.
49. Reeder CB, Ansell SM. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations. *Blood* 2011; 117(5): 1453–1462. doi: 10.1182/blood-2010-06-255067.
50. Perez-Galan P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood* 2011; 117(1): 26–38. doi: 10.1182/blood-2010-04-189977.
51. Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369(6): 507–516. doi: 10.1056/NEJMoa1306220.
52. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 213–223. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
53. Wilson WH, Young RM, Schmitz R et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015; 21(8): 922–926.
54. Flinn I, Kimby E, Cotter FE et al. A phase III, randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (GS-1101) in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *ASCO Meeting Abstracts* 2013; 31 (Suppl 15): TPS7131.
55. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370(11): 1008–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1314583.
56. Seymour J, Davids MS, Pagel JM et al. Bcl-2 Inhibitor ABT-199 (GDC-0199) monotherapy shows anti-tumor activity including complete remissions in high-risk relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) and Small lymphocytic lymphoma (SLL). *Blood* 2013; 122(21): 872–872.
57. Fowler NH, Davis RE, Rawal S et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1311–1318. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70455-3.
58. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013; 27(9): 1902–1909. doi: 10.1038/leu.2013.95.
59. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Phase II randomized, multicenter study of lenalidomide vs best investigator's choice in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results of the MCL-002 (SPRINT) study. *Blood* 2014; 124(21): 626.
60. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 730–737. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70191-3.
61. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311–319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
62. Moskowitz CH, Ribrag V, Michot JM et al. PD-1 Blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1b study (KEYNOTE-013). *Blood* 2014; 124(21): 290.
63. Westin JR, Chu F, Zhang M et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 69–77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70551-5.