

Výsledky 1. linie léčby non-Hodgkinových a Hodgkinových lymfomů v reálné praxi – analýza pacientů léčených na Klinice hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava v období od 2013 do 2022

Outcomes of first-line treatment of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas in real-world practice – an analysis of patients treated at the Department of Haematoonkology, University Hospital Ostrava, from 2013 to 2022

Šušolová B.¹, Ďuraš J.^{1,2}, Kováčová I.¹, Hradská K.^{1,2}, Kaščák M.¹, Navrátil M.^{1,2}, Lachnit M.¹, Hájek R.^{1,2}

¹ Klinika hematoonkologie FN Ostrava

² LF OU, Ostrava

SOUHRN: Lymfomy jsou heterogenní skupinou nádorů lymfatické tkáně lišící se v histopatologických a imunohistochemických rysech, klinických projevech, prognóze a léčebné strategii. V současné době máme k dispozici množství dat z klinických studií u specifických populací, nicméně doposud bylo publikováno málo prací s výsledky u neselektovaných skupin pacientů z běžné klinické praxe. V této retrospektivní analýze přinášíme výsledky 1. linie léčby 668 pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem (NHL) a 142 pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) v období let 2013 až 2022 na Klinice hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava. Práce se zaměřuje zejména na základní parametry klinického hodnocení (léčebná odpověď – LO, doba do progresu – PFS, celkové přežití – OS) u diagnóz difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), folikulární lymfom (FL) a HL. V subanalýze jsme blíže hodnotili dopad dříve publikovaných známých rizikových faktorů na výsledky léčby. Ve skupině DLBCL bylo 82 % (221/274) pacientů léčeno režimem R-CHOP/„R-CHOP-like“. V této kohortě dosáhlo kompletní remise (CR) 80 % (177/221). Medián PFS i OS byl 122 měsíců a míra 5letého PFS a OS dosahovala 61 %, resp. 66 %. Příznivý vliv na PFS a OS měly nízké IPI riziko a částečné GCB (*germinal center B-cell like*) imunofenotyp. Ze 134 pacientů s FL bylo 60 % (80/134) v 1. linii léčeno chemoterapií v kombinaci s anti-CD20 monoklonální protilátkou s dosažením celkové odpovědi (ORR) v 95 % (76/80) a CR v 76 % (62/80). V celé skupině nebyl dosažen medián PFS a OS. Míra 5letého PFS a OS byla 63 %, resp. 86 %. Lokalizované onemocnění v době diagnózy a nízké FLIPI riziko byly spojeny s trendem k lepšímu přežití. Ze 142 pacientů s HL tvořil 96 % (136/142) klasický HL (cHL). Ve skupině cHL nebyl medián PFS a OS dosažen, 5letý PFS a OS byl 75 %, resp. 86 %. V podskupinách dle GHSG byla míra 5letého PFS a OS 94 % a 100 % u časného, 84 % a 90 % u intermediárního, 68 % a 81 % u pokročilého stádia. Pozorované výsledky léčby pacientů s diagnózou lymfomu mezi lety 2013–2022 při použití standardních léčebných postupů jsou v zásadě porovnatelné s výsledky klinických studií a analýzami jiných autorů z běžné klinické praxe.

KLÍČOVÁ SLOVA: difúzní velkobuněčný B-lymfom – folikulární lymfom – Hodgkinův lymfom – celkové přežití – doba do progresu – prognóza

ÚVOD

Non-Hodgkinovy lymfomy (NHL) jsou heterogenní skupinou nádorů lymfatické tkáně z B-, T- a NK (*natural killer*)-buněk postihující jak nodální, tak i extranodální lokality [1–3]. Jedná se

o nejčastější hematoonkologickou diagnózu a představuje 4,1 % všech nádorových onemocnění [4]. Medián věku v době diagnózy je 68 let. V České republice počet případů NHL zvolna narůstá, v roce 2021 bylo diagnostikováno

1 806 pacientů, incidence byla 17,2/100 000 a NHL se řadil na 11. místo mezi všemi nově diagnostikovanými nádory. Mortalita byla 5,2/100 000 a 5leté celkové přežití (*overall survival* – OS) mezi lety 2015 a 2019 bylo 69,6 % [5].

SUMMARY: Lymphomas are a heterogeneous group of lymphoid tissue tumours that differ in histopathological and immunohistochemical features, clinical presentations, prognosis, and treatment strategies. While a large body of data from clinical trials in specific populations is available, few studies have been published regarding outcomes in unselected patient groups from everyday clinical practice. This retrospective analysis presents the results of first-line treatment in 668 patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and 142 patients with Hodgkin lymphoma (HL) treated between 2013 and 2022 at the Department of Haematology, University Hospital Ostrava. The study primarily focuses on key clinical evaluation parameters, including treatment response (TR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL), and HL. In a subanalysis, we further evaluated the impact of previously published known risk factors on treatment outcomes. In the DLBCL group, 82% (221/274) of patients were treated with the R-CHOP/"R-CHOP-like" regimen, with 80% (177/221) achieving complete remission (CR). The median PFS and OS were 122 months, with 5-year PFS and OS rates of 61% and 66%, respectively. Low IPI risk and, to some extent, the GCB (germinal centre B-cell-like) immunophenotype were associated with favourable PFS and OS. Of the 134 patients with FL, 60% (80/134) received first-line chemotherapy in combination with anti-CD20 monoclonal antibody, achieving an overall response rate (ORR) of 95% (76/80) and CR in 76% (62/80). No median PFS or OS was reached for this group, but the 5-year PFS and OS rates were 63% and 86%, respectively. Localised disease at diagnosis and low FLIPI risk were associated with a trend towards better survival. Of the 142 HL patients, 96% (136/142) had classical HL (cHL). In the cHL group, the median PFS and OS were not reached, but the 5-year PFS and OS were 75% and 86%, respectively. In the GHSG subgroups, the 5-year PFS and OS were 94% and 100% in early-stage disease, 84% and 90% in intermediate-stage disease, and 68% and 81% in advanced-stage disease. The observed treatment outcomes for lymphoma patients between 2013 and 2022, using standard treatment protocols, are generally comparable to the results of clinical trials and analyses by other authors from routine clinical practice.

KEY WORDS: diffuse large B-cell lymphoma – follicular lymphoma – Hodgkin lymphoma – overall survival – progression-free survival – prognosis

Hodgkinův lymfom (HL) je vzácné nádorové onemocnění z B buněk germinálního centra, které je charakterizováno přítomností specifických nádorových buněk: tzv. Hodgkinových a Reedovů-Sternbergových (HRS) buněk u klasického HL (cHL), resp. *popcorn cells* u nodulárního HL s lymfocytární predominancí (NLPHL) [6]. Poměr nově diagnostikovaných mužů a žen byl v ČR v roce 2021 1,3 : 1 [5]. Průměrný věk v době diagnózy je 20–35 let, druhého nejvyššího vrcholu dosahuje incidenční křivka u dospělých ve věku 60 let [7,8]. Incidence HL v ČR má dlouhodobě klesající charakter, v roce 2021 bylo diagnostikováno s HL 288 jedinců a incidence byla 2,7/100 000. Mortalita v ČR v roce 2021 byla 0,4/100 000, 5leté OS dosahovalo mezi lety 2015 a 2019 hodnoty 89,4 % [5].

V tomto článku prezentujeme retrospektivní analýzu výsledků 1. linie léčby pacientů diagnostikovaných a léčených s NHL a HL na Klinice hematologie Fakultní nemocnice Ostrava mezi lety 2013 a 2022.

METODIKA

Pacienti

Pro analýzu byla použita data pacientů léčených v našem centru s datem dia-

gnózy mezi 1. 1. 2013 a 31. 12. 2022 a sledovaných prospektivně v národním databázovém registru pacientů pro NHL (NiHiL) pod správou Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) a od 2. 7. 2013 také v registru pacientů HL (Registr HL) pod správou sdružení Hodgkinova lymfomu. Data byla doplněna o údaje z vlastní databáze kliniky. Registry a databáze shromažďují základní histopatologická a klinická data pacientů, léčebnou strategii a odpověď z většiny hematologických pracovišť v ČR. S daty pacientů bylo nakládáno podle znění a zásad Helsinské deklarace světové lékařské asociace. Informovaný souhlas se zpracováváním a anonymním uložením dat byl pacienty dán písemně v rámci zařazení do registrů před zahájením protinádorové léčby. Z celého hodnoceného souboru byly následně pro podrobnější analýzu vyčleněny 3 skupiny pacientů s nejčastější diagnózou – difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), folikulární lymfom (FL) a HL. Ostatní diagnózy byly zastoupeny minoritně, proto byly vyřazeny z dalšího analytického zpracování.

Diagnóza maligního lymfomu byla stanovena na základě kritérií platné WHO klasifikace nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně v době diagnózy [9,10]. Stážování bylo dle modi-

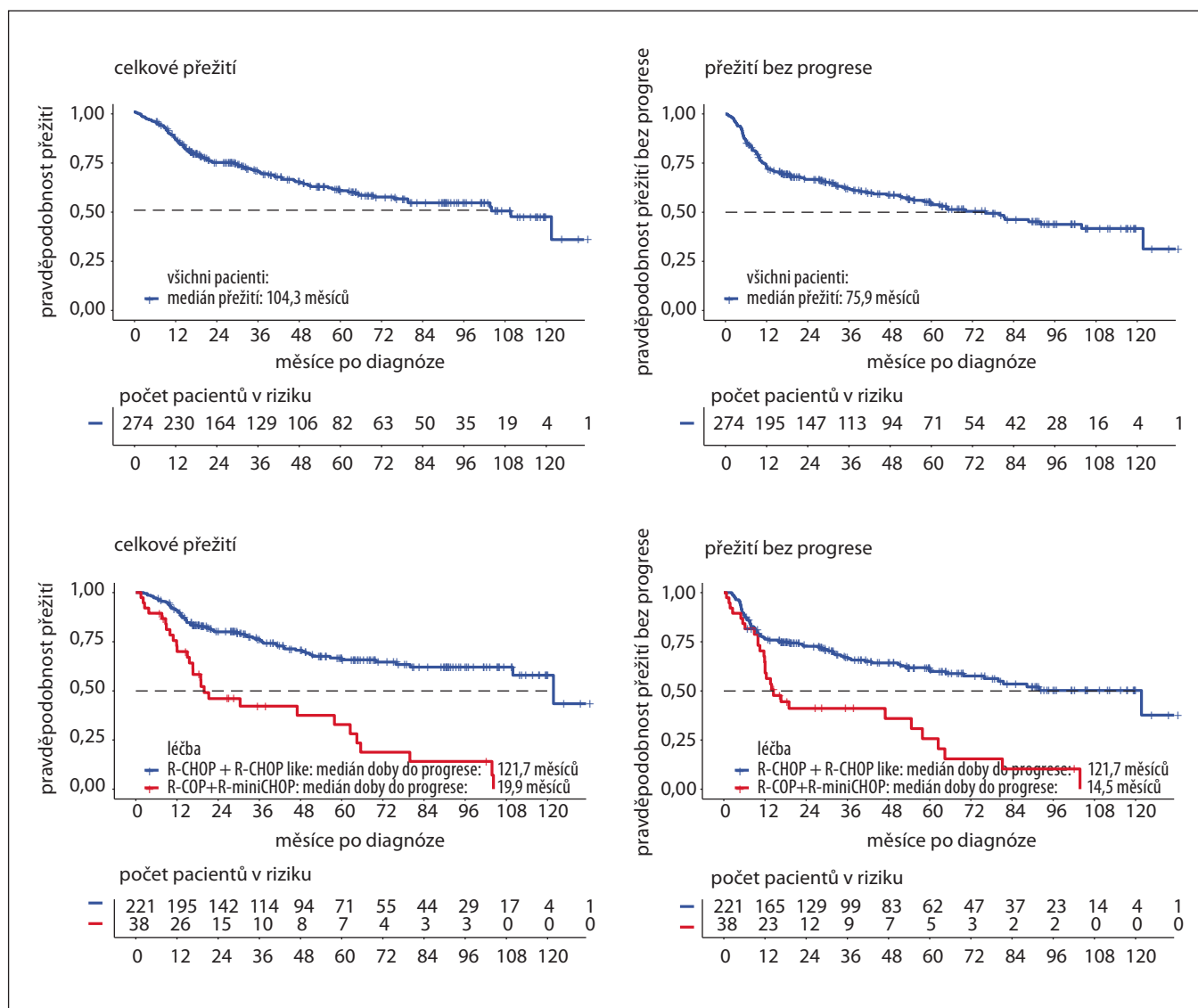
fikované Ann Arbor/Lugano klasifikace z roku 2014 [11]. Pacienti byli léčeni standardně dle aktuálně platných doporučení KLS [12], přičemž intenzita terapie, resp. redukce dávek chemoterapie (CHT) byla volena dle celkového výkonnostního stavu a komorbidit pacienta.

Strategie léčby difuzního velkobuněčného B-lymfomu

Standardním léčebným režimem pacientů byl režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). Mezi léty 2015 a 2018 byl u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem dle *International prognostic index* (IPI) skóre a zároveň v dobrém celkovém stavu volen intenzivnější režim DA-EPOCH-R (etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab). Od roku 2018 je tento režim na našem pracovišti vymezen pro *high-grade* B-lymfomy s přestavbou genů C-MYC a BCL-2 (tzv. *double hit* lymfomy), DLBCL asociované s HIV a primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom.

Strategie léčby folikulárního lymfomu

Strategie léčby FL se řídila primárně vstupním rozsahem onemocnění. U lo-



Obr. 1. Série grafů křivek přežití ve skupině difúzní velkobuněčný B-lymfom.

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS pro jednotlivé léčebné režimy; (D) PFS pro jednotlivé léčebné skupiny; (E) OS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro jednotlivé skupiny dle IPI indexu; (F) PFS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro jednotlivé skupiny dle IPI indexu; (G) OS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro subtypy imunofenotypu; (H) PFS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro subtypy imunofenotypu

GCB – *germinal centre B-cell*; IPI – *international prognostic index*; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresce; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; „R-CHOP-like“ – DA-EPOCH-R [etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab] nebo R-CHOEP [rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison]; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-miniCHOP – redukováný režim R-CHOP;

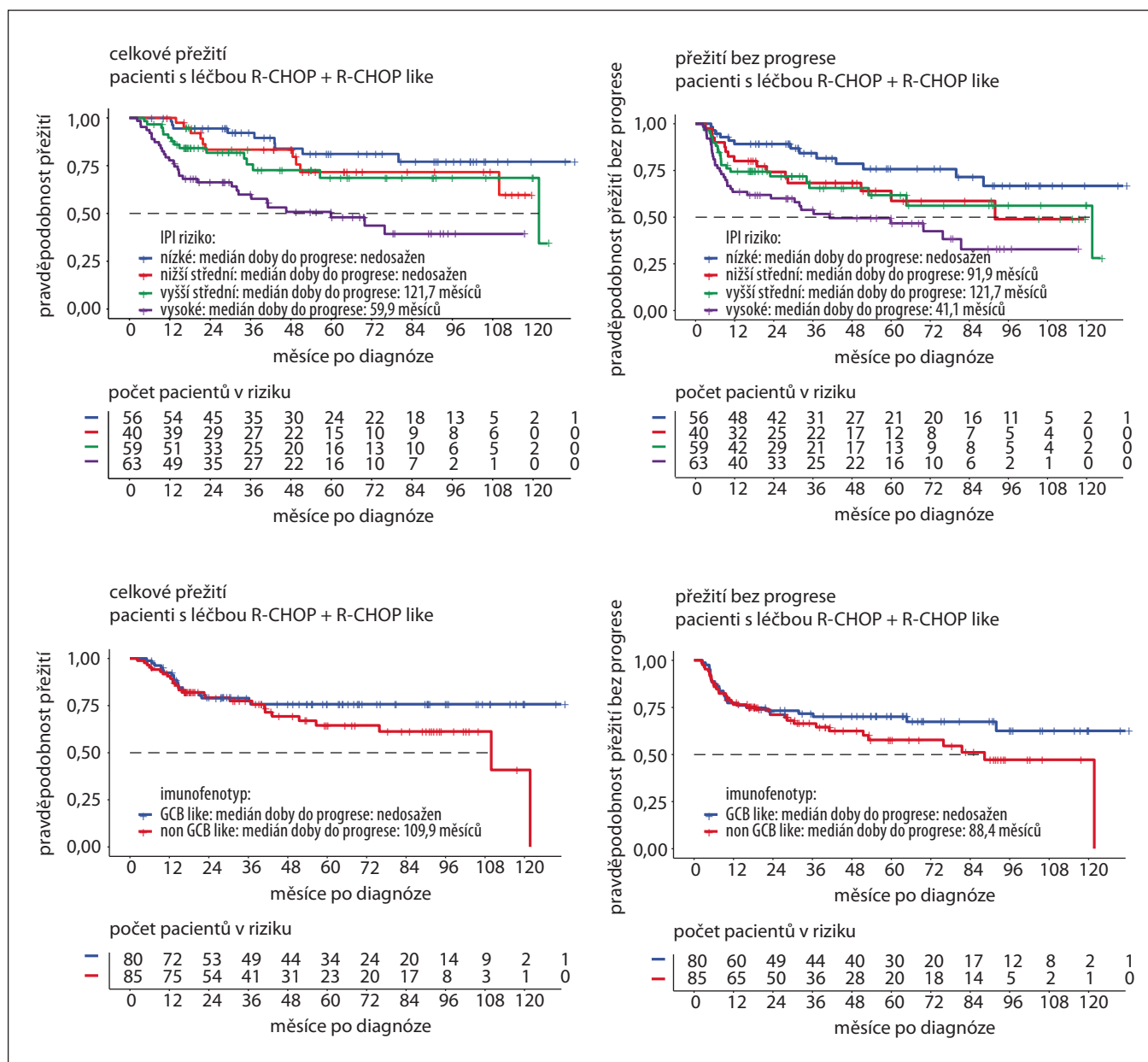
kalizovaných nemocí (klinické stádium I a II dle Lugano klasifikace) byla ve snaze o kurativní přístup zvažována terapie i při absenci symptomů nebo velké nádorové masy. Preferovaným přístupem byla radioterapie (RT) v kombinaci s 4 cykly rituximabu. U pacientů s pokročilou nemocí (klinické stádium III a IV dle Lugano klasifikace) s velkou nádorovou masou byla v případě naplnění GELF (Groupe d'E-

tude des Lymphomes Folliculaires) kritérií [13] indikována léčba imunochemoterapií (ICHT) s následnou udržovací terapií anti-CD20 protilátkou při dosažení minimálně partiální remise (PR). Terapeutický režim (CHOP, bendamustin, COP – cyklofosfamid, vinkristin, prednison) byl volen dle výkonnostního stavu, biologického věku a komorbidit pacienta. U pacientů s pokročilou nemocí a malou nádoro-

vou masou byla individuálně na základě zhodnocení benefitu, rizik a preference pacienta volena strategie *watch & wait* nebo monoterapie rituximabem.

Strategie léčby Hodgkinova lymfomu

Pacienti s časným stádiem cHL byli léčeni 2× ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) + RT 20 Gy.



Obr. 1 – pokračování. Série grafů křivek přežití ve skupině difúzní velkobuněčný B-lymfom.

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS pro jednotlivé léčebné režimy; (D) PFS pro jednotlivé léčebné skupiny; (E) OS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro jednotlivé skupiny dle IPI indexu; (F) PFS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro jednotlivé skupiny dle IPI indexu; (G) OS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro subtypy imunofenotypu; (H) PFS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro subtypy imunofenotypu

GCB – germinal centre B-cell; IPI – international prognostic index; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresu; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; „R-CHOP-like“ – DA-EPOCH-R [etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab] nebo R-CHOEP [rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-miniCHOP – redukovaný režim R-CHOP;

Mladší pacienti v intermediárním riziku byli v letech 2014 až 2016 preferenčně indikováni k 2x eskalovanému BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prednison, prokarbazin) + 2x ABVD + RT 30 Gy; od roku 2017 do 2021 byl volen PET (pozitronová

emisní tomografie) adaptovaný postup dle EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) studie HD10. Pacienti s negativním výsledkem PET po 2 cyklech CHT (PET2) absolvovali 4x ABVD + RT 30 Gy, v případě PET2 pozitivity 2x ABVD + 2x eskalovaný BEA-

COPP + RT 30 Gy [14]. Od roku 2021 byl volen PET adaptovaný postup dle GHSG studie HD17 [15] s využitím RT pouze při nedosažení PET negativity po léčbě. Pacienti nevhodní k terapii eskalovaným BEACOPP byli indikováni k léčbě 4x ABVD nebo AVD (doxorubicin, vinkristin, dakar-

Tab. 1. Charakteristika souboru difúzní velkobuněčný B-lymfom.

n = 274			
Věk v době 1. diagnózy	medián 68,0 (19–87)	LDH vyšší než norma	162/273*** (59 %)
Pohlaví		IPI riziko	
muž	149/274 (54 %)	nízké	59/270 (22 %)
žena	125/274 (46 %)	nižší střední	46/270 (17 %)
Klinické stadium		vyšší střední	71/270 (26 %)
I	32/274 (12 %)	vysoké	94/270 (35 %)
II	74/274 (27 %)	neznámé	4
III	47/274 (17 %)	Typ protinádorové léčby	
IV	119 / 274 (43 %)	R-CHOP / „R-CHOP-like“	221/271 (82 %)
nelze určit	2 / 274 (1 %)	R-COP	23/271 (8 %)
ECOG výkonnostní stav		R-miniCHOP	15/271 (6 %)
0	73/273 (27 %)	R-CODOX-M/R-IVAC	2/271 (1 %)
1	88/273 (32 %)	MTX based	3/271 (1 %)
2	57/273 (21 %)	R-COEP/R-DHAox	7/271 (2 %)
3	38/273 (14 %)	nezahájeno	3
4	17/273 (6 %)	Odpověď na léčbu po 1. linii léčby	
neznámé	1	CR	205/263 (78 %)
ECOG výkonnostní stav ≥ 2	112/273* (41 %)	PR	10/263 (4 %)
B-symptomy	124/274 (45 %)	SD	1/263 (0 %)
Bulky postižení ≥ 10 cm	74/234** (32 %)	progrese	47/263 (18 %)
Postižení ≥ 2 extranodálních lokalit	106/274 (39 %)	neznámé	11

*u 1 pacienta nebyl ECOG výkonnostní stav znám; **u 40 pacientů nebyl vstupní rozměr tumoru znám; ***u 1 pacienta nebyla hodnota LDH známa

CR – kompletní remise; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IPI – *international prognostic index*; LDH – laktát dehydrogenáza; MTX – metotrexát; PR – parciální remise; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin; „R-CHOP-like“ – DA-EPOCH-R (etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab) nebo R-CHOEP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison); R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-miniCHOP – redukována varianta R-CHOP; R-CODOX – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, cytarabin; R-COEP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, etoposid, prednison; R-DHAox – rituximab, dexmetazon, cytarabin, oxaliplatin; SD – stabilní nemoc

bazin) s následnou RT 30 Gy. U mladších pacientů (<55–60 let) v pokročilém stádiu byl preferenčně volen intenzivní přístup režimem eskalovaný BEACOPP, do roku 2017 v počtu 6 cyklů, od roku 2018 pak PET adaptovaný přístup s 4–6 cykly BEACOPP dle výsledku interim PET po 2. cyklu terapie dle GHSG studie HD18 [16]. U pacientů nevhodných k léčbě tímto režimem pak terapie 6× ABVD nebo AVD, případně u křehkých a komorbidních pacientů režim COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison, prokarbazin).

Statistické zpracování

Pro statistickou analýzu byl použit program R [17]. Tzv. *lifetime data*, a to doba

do progrese (PFS), definovaná jako čas od data diagnózy do 1. progrese, relapsu nebo úmrtí, a celkové přežití (OS), definované jako čas od data diagnózy do úmrtí nebo ukončení sledování, byly zpracovávány s použitím Kaplan Meierovy metody. Srovnání podskupin bylo provedeno použitím Log-rank testu, Coxova regresního modelu a Waldova testu.

VÝSLEDKY

Na Klinice hematologické Fakultní nemocnice Ostrava bylo od roku 2013 do konce roku 2022 diagnostikováno 668 pacientů s NHL a 142 pacientů s HL. Nejčastějšími diagnózami ve sku-

pině NHL byly DLBCL (41 %, 274/668), FL (20 %, 134/668) a MCL (8 %, 51/668), podrobné zastoupení jednotlivých subtypů NHL uvádí obr. 1. Ve skupině HL významně převažoval cHL (96 %, 136/142) nad NLPHL (4 %, 6/142).

Difúzní velkobuněčný B-lymfom

Ve skupině 274 pacientů s DLBCL byl medián věku 68 let (19–87), z hlediska pohlaví mírně převažovali muži (54 %). Stratifikace dle IPI rizika pro celou kohortu byla: nízké riziko 22 % (59/270), nižší střední riziko 17 % (46/270), vyšší střední riziko 26 % (71/270) a vysoké riziko 35 % (94/270). U 4 pacientů IPI skóre nebylo známo, a to z důvodu chybějící

Tab. 2. 5letý OS a PFS ve skupině difúzní velkobuněčný B-lymfom.

	5letý OS	p-hodnota	5letý PFS	p-hodnota
Celý soubor	60 %		55 %	
Imunofenotyp				
nonGCB-like	56 %		49 %	
GCB-like	73 %		66 %	
IPI riziko				
nízké	81 %		73 %	
nižší střední	70 %		64 %	
vyšší střední	64 %		59 %	
vysoké	39 %		36 %	
Léčebný režim				
R-COP + R-miniCHOP	33 %		26 %	
R-CHOP/„R-CHOP-like“	66 %	<0,001	61 %	p <0,001
R-CHOP/„R-CHOP-like“				
Imunofenotyp				
nonGCB like	64 %		58 %	
GCB like	76 %	0,01	70 %	0,02
IPI riziko				
nízké	81 %		76 %	
středně nízké	72 %	0,3	64 %	0,02
středně vysoké	69 %	0,1	62 %	0,05
vysoké	48 %	< 0,001	47 %	< 0,001

GCB – *germinal centre B-cell*; IPI – *international prognostic index*; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-miniCHOP – redukována varianta R-CHOP; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin; „R-CHOP-like“ – DA-EPOCH-R (etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab) nebo R-CHOEP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison)

vstupní laboratorní hodnoty LDH. Bližší klinické charakteristiky shrnuje tab. 1. K 1. linii léčby nebyli indikováni 3 pacienti z důvodu úmrtí v průběhu iniciační diagnostiky nebo kvůli nepříznivému celkovému zdravotnímu stavu v době diagnózy. Nejčastěji zvoleným léčebným režimem byl R-CHOP/„R-CHOP-like“ (DA-EPOCH nebo R-CHOEP [rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison]), který byl indikován u 82 % pacientů (221/271). Režim R-COP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison) a R-miniCHOP (redukována varianta R-CHOP) byl indikován u 8 % (23/271), resp. u 6 % (15/271) pacientů. Bližší zastoupení léčeb-

ných režimů v souboru uvádí tab. 1. Léčebná odpověď (LO) nebyla zhodnocena u 3 pacientů, kteří nezahájili léčbu, a u 8 pacientů byla neznámá z důvodu nedokončení léčebného plánu pro intolerance nebo pro úmrtí v průběhu léčby (nejčastěji z infekční příčiny). Z pacientů s hodnotitelnou LO na terapii 1. linie celkově odpovědělo 82 % (215/263) pacientů, z toho 78 % (205/263) kompletní remisí (CR), pouze jeden pacient odpověděl stabilní nemocí (SD). Naopak progresi (PD) po 1. linii léčby byla zaznamenána u 18 % (47/263). V subkohortě R-CHOP/„R-CHOP-like“ dosáhlo celkové odpovědi (ORR) 85 % (184/217) pacientů, z toho CR 82 % (177/217).

U 26 % (57/217) pacientů jsme pozorovali relaps nebo refrakterní chorobu (RR DLBCL), přičemž medián doby do relapsu byl 7 měsíců (2–91). Ze sledovaného souboru k 20. dubnu 2024 zemřelo 30 % pacientů (67/221), medián doby do úmrtí byl 15 měsíců (2–121) a přibližně v polovině případů byla hlavní příčinou základní diagnóza lymfomu. Podrobnější informace o těchto pacientech uvádí tab. 1.

V celém souboru DLBCL byl medián PFS 76 měsíců (55, nedosaženo), medián OS 104,3 měsíců (76, nedosaženo). Při mediánu sledování 32 měsíců byl ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ medián PFS až 122 měsíců (76, nedosaženo) a odhad 5letého PFS byl 61 %. PFS v imunohistochemicky stanovené GCB (*germinal center B-cell like*) podskupině (5leté PFS 70 %, medián nedosažen) se ve srovnání s nonGCB subtypem (5leté PFS 58 %, medián 58 měsíců) významně statisticky nelišilo ($p = 0,2$; HR 0,7; 95 % CI [0,42–1,18]). Ve skupině s nízkým, nižším středním, vyšším středním a vysokým rizikem dosáhlo 5leté PFS 76 % vs. 64 % vs. 62 % vs. 47 %. Pozorovaný rozdíl byl při srovnání s nízkým rizikem statisticky významný u vyššího středního ($p = 0,05$; HR 1,98; 95 % CI [0,99–3,96]) a zejména u vysokého rizika ($p < 0,001$; HR 3,18; 95 % CI [1,67–6,05]). Ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ byl medián OS 122 měsíců (110, nedosaženo) a odhadované 5leté OS 66 %. GCB subtyp byl spojen s trendem k lepšímu OS ve srovnání s nonGCB subtypem (5leté OS 76 %, medián OS nedosažen vs. 5leté OS 64 %, medián OS 80 měsíců; $p = 0,1$; HR 0,630; 95 % CI [0,34–1,15]). 5leté OS u pacientů s nízkým, nižším středním, vyšším středním a vysokým rizikem dle IPI bylo 81 % vs. 72 % vs. 69 % vs. 48 %. Ve srovnání se skupinou s nízkým rizikem byl rozdíl statisticky významný ve skupině s vysokým rizikem ($p < 0,001$; HR 4,35; 95 % CI [2,06–9,19]) (tab. 2 a obr. 1).

Folikulární lymfom

Ve skupině 134 pacientů s FL byl medián věku 62 let (24–85) a 58 % pacientů

Tab. 3. Charakteristika souboru folikulární lymfom.

n = 134			
Věk v době diagnózy	medián 62,0 (24–85)	vysoké riziko	46/133 (34 %)
Pohlaví		neznámé	1
muž	57/134 (42 %)	FLIPI-2	
žena	77/134 (58 %)	nízké riziko	20/125 (16 %)
Klinické stadium		střední riziko	67/125 (55 %)
I	14/133 (10 %)	vysoké riziko	38/125 (30 %)
II	17/133 (13 %)	neznámé	9
III	33/133 (25 %)	PRIMA-PI	
IV	69/133 (52 %)	nízké riziko	71/128 (55 %)
neznámé	1	střední riziko	29/128 (23 %)
ECOG výkonnostní stav		vysoké riziko	28/128 (22 %)
0	82/134 (61 %)	neznámé	6
1	42/134 (31 %)	Typ protinádorové léčby	
2	6/134 (5 %)	watch and wait	12/134 (9 %)
3	4/134 (3 %)	imunochemoterapie	80/134 (60 %)
ECOG výkonnostní stav ≥ 2	10/134 (8 %)	rituximab	30/134 (22 %)
B-symptomy	34/134 (25 %)	RT nebo RT + rituximab	11/134 (8 %)
Extranodální postižení	82/134 (61 %)	jiný	1/134 (1 %)
LDH vyšší než norma	29/134 (22 %)	Léčebná odpověď po 1.linii léčby	
β2m vyšší než norma	56/130* (43 %)	CR	89/122 (73 %)
Infiltrace kostní dřeně	44/132** (33 %)	PR	25/122 (21 %)
FLIPI		SD	1/122 (1 %)
nízké riziko	37/133 (28 %)	progrese	7/122 (5 %)
střední riziko	50/133 (38 %)	neznámé	12

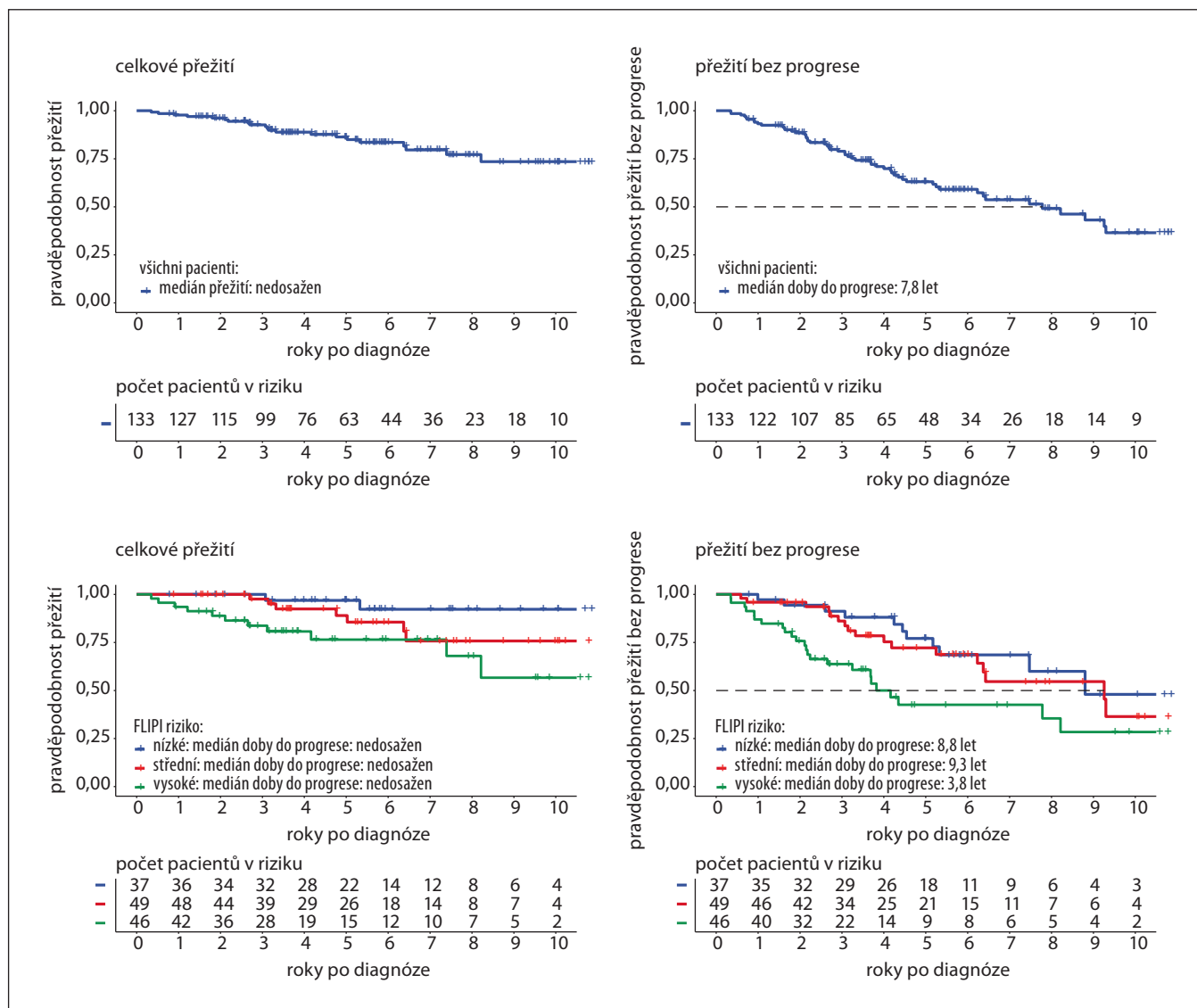
*u 4 pacientů nebyla hodnota β2m známa; **u 2 pacientů nebyl stav kostní dřeně znám

CR – kompletní remise; β2m – beta-2-mikroglobulin; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; FLIPI – *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; LDH – laktát dehydrogenáza; PR – parciální remise; PRIMA-PI – *PRIMA-prognostic index*; SD – stabilní nemoc

bylo ženského pohlaví. Stratifikace dle prognostického indexu FLIPI byla následující: nízké riziko 28 % (37/133), střední riziko 38 % (50/133) a vysoké riziko 4 % (46/133), u 1 pacienta nebyl údaj znám. V podskupině pacientů léčených CHT v kombinaci s anti-CD20 protilátkou bylo rozdělení dle PRIMA-PI: nízké riziko 41 % (32/78), střední riziko 27 % (21/78) a vysoké riziko 32 % (25/78), ve dvou případech nebylo riziko známo. Vstupně bylo s lokalizovaným onemocněním diagnostikováno 23 % (31/133) pacientů a s pokročilým onemocněním 77 % (102/133) pacientů. Další klinické charakteristiky a informace o typu léčby 1. linie jsou uvedeny v tab. 3. U 9 % (12/134) asymptomatických pa-

cientů s malou nádorovou masou nebyla k 20. dubnu 2024 léčba doposud zahájena. K léčbě bylo ihned po stanovení diagnózy indikováno 83 % pacientů (111/134). Po přechodném období sledování (strategie *watch & wait*) bylo k léčbě indikováno 8 % pacientů (11/134), z toho u 27 % (3/11) došlo ke změně klinického stádia na vyšší stupeň a u 45 % (5/11) bylo přehodnoceno FLIPI na vyšší riziko. Průměrná délka sledování bez léčby (*watch & wait*) byla v této skupině 34,9 (6–97,2) měsíců. Pacienti s lokalizovaným onemocněním byli zpravidla léčeni RT nebo kombinací RT a anti-CD20 protilátky rituximabu (8 %, 11/134) s dosažením ORR i CR u 100 % (11/11). U 22 % (30/134)

pacientů s pokročilým stádiem nemoci s malou nádorovou masou nebo nevhodných k léčbě CHT byl použit rituximab v monoterapii. Na tuto léčbu odpovědělo 87 % (26/30) pacientů, z toho CR 53 % (16/30). Nejvíce pacientů (60 %; 80/134) bylo v 1. linii léčeno kombinací CHT s anti-CD20 protilátkou (s rituximabem u 76 pacientů, s obinutuzumabem u 4 pacientů). V této podskupině bylo dosaženo ORR u 95 % (76/80) pacientů, CR u 76 % (62/80). K udržovací terapii anti-CD20 protilátkou bylo indikováno 90 % (72/80) pacientů a k 20. dubnu 2024 ji ukončilo 83 % (66/80). Ze všech pacientů léčených ICHT mělo 26 % (21/80) refrakterní onemocnění nebo relaps po 1. linii léčby (RR FL), v 9 % (7/80) se jed-



Obr. 2. Série grafů křivek přežití ve skupině folikulární lymfom.

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS ve skupinách dle FLIPI; (D) PFS ve skupinách dle FLIPI; (E) OS ve skupinách dle PRIMA-PI; (F) PFS ve skupinách dle PRIMA-PI; (G) OS ve skupinách dle intenzity léčebného postupu; (H) PFS ve skupinách dle intenzity léčebného postupu

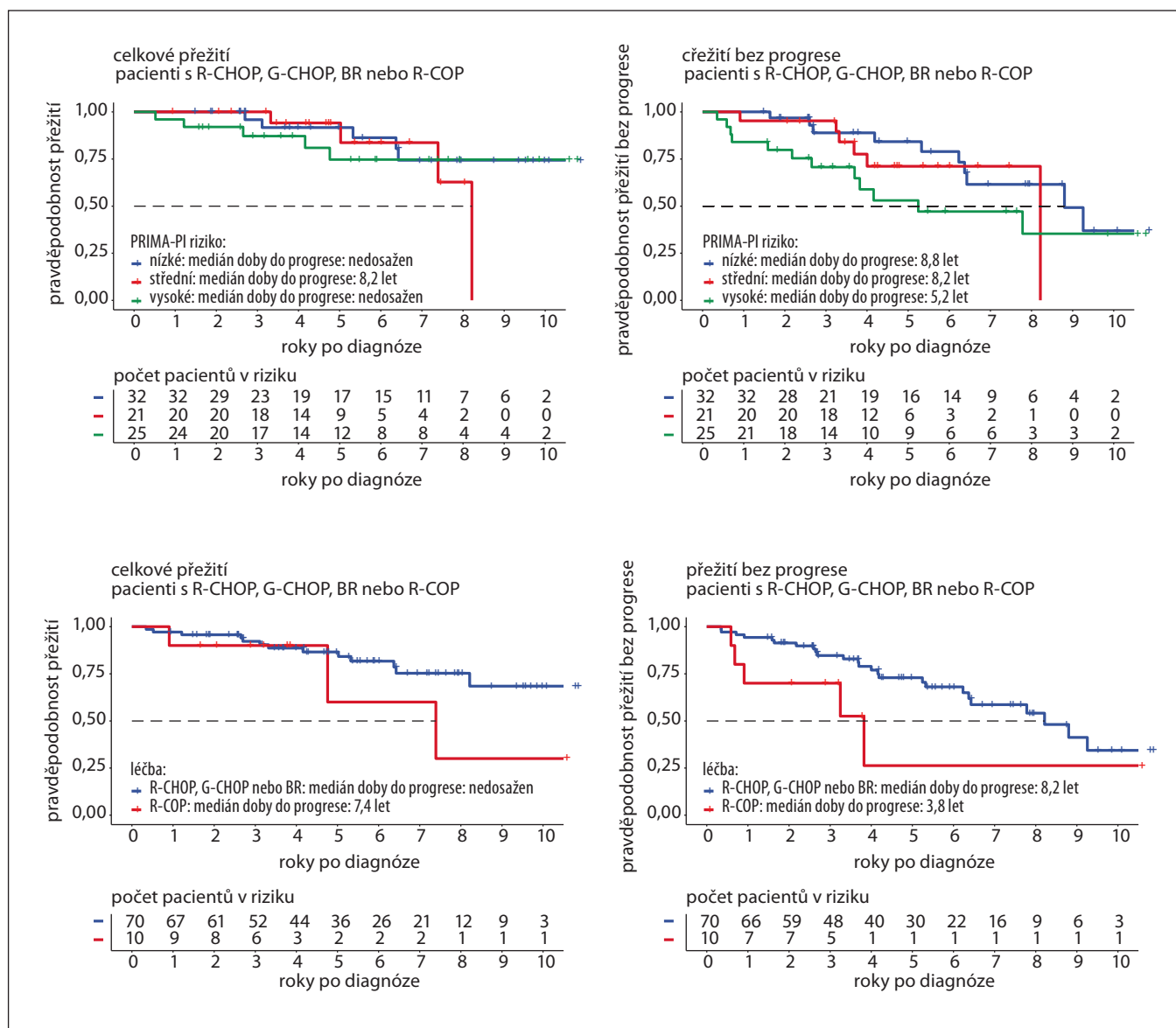
BR – bendamustin, rituximab; FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresce; PRIMA-PI – PRIMA-Prognostic Index; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison

nalo o progresi nemoci do 24 měsíců od diagnózy (POD24). U 20 % případů (16/80) jsme za sledované období zaznamenali úmrtí, přičemž medián doby do úmrtí byl 36,5 měsíců (4–98), podrobněji viz tab. 3. V celém souboru FL se transformace do DLBCL vyskytla ve 3 % případů (4/164), z toho u dvou pacientů, kteří podstoupili ICHT.

Ve skupině pacientů s FL při mediánu délky sledování 57 měsíců nebyl me-

dián PFS ani OS dosažen, míra 5letého PFS a OS v celém souboru činila 63 %, resp. 86 %. Ve skupině nízkého, středního a vysokého rizika dle FLIPI indexu bylo odhadované 5leté PFS 77 vs. 72 vs. 48 %. Rozdíl byl statisticky významný mezi skupinami vysokého rizika a nízkého rizika ($p = 0,008$; HR 2,63; 95 % CI [1,28–5,38]). Odhadované 5leté OS ve výše uvedených skupinách bylo 97 vs. 89 vs. 76 %, opět se statisticky význam-

ným rozdílem mezi skupinou s vysokým a nízkým rizikem ($p = 0,02$; HR 6,10; 95 % CI [1,35–27,61]). U pacientů léčených ICHT bylo ve skupině nízkého, středního a vysokého rizika dle PRIMA-PI indexu odhadované 5leté PFS 84 % vs. 71 % vs. 53 %, odhadované 5leté OS 92 % vs. 94 % vs. 75 %, v obou případech bez statistické významnosti (obr. 2 a tab. 4). U pacientů s lokalizovaným onemocněním (stádium I–II) léčených lokoregionální RT



Obr. 2 – pokračování. Série grafů křivek přežití ve skupině folikulární lymfom.

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS ve skupinách dle FLIPI; (D) PFS ve skupinách dle FLIPI; (E) OS ve skupinách dle PRIMA-PI; (F) PFS ve skupinách dle PRIMA-PI; (G) OS ve skupinách dle intenzity léčebného postupu; (H) PFS ve skupinách dle intenzity léčebného postupu

BR – bendamustin, rituximab; FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresu; PRIMA-PI – PRIMA-Prognostic Index; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison

nebo kombinací RT s rituximabem bylo 5leté PFS 82 % a OS 91 %. U pacientů léčených systérovou ICHT antracyklino-vým režimem nebo režimem BR (bendamustin, rituximab) jsme zaznamenali numerický lepší 5letý PFS a 5letý OS ve srovnání s pacienty léčenými režimem R-COP, statisticky rozdíl ale nebyl signifikantní (5leté PFS 73 vs. 26 %; $p = 0,2$; resp. 5leté OS 87 vs. 60 %; $p = 0,1$). Pří-

znivější odhadovaný 5letý PFS a 5letý OS byl pozorován při terapii režimem R-CHOP ve srovnání s režimem BR (5leté PFS 74 vs. 68 %; $p = 0,05$; resp. 5leté OS 93 vs. 74 %; $p = 0,07$).

Hodgkinův lymfom

Ve skupině 142 pacientů s HL byl medián věku v době diagnózy 43 let (18–82) a 61 % byli muži. V 96 % (136/142) se

jednalo o cHL, NLPHL se vyskytl v 6 případech. Nadpoloviční většina (65 %, 89/136) pacientů s cHL měla v době diagnózy pokročilé stádium dle GHSG, intermediární stádium mělo 21 % (29/136) a časně stádium mělo 13 % (18/136). Bližší charakteristiky pacientů s HL uvádí tab. 5. Všichni pacienti v časném stádiu byli léčeni 2× ABVD a RT 20–30 Gy. Z pacientů s intermediárním stádiem bylo

Tab. 4. 5letý OS a PFS ve skupině folikulární lymfom.

	5letý OS	p-hodnota	5letý PFS	p-hodnota
FLIPI				
nízké riziko	97 %		77 %	
střední riziko	89 %	0,19	72 %	0,525
vysoké riziko	76 %	0,02	43 %	0,008
PRIMA-PI				
nízké riziko	91 %		74 %	
střední riziko	96 %	0,6	56 %	0,26
vysoké riziko	77 %	0,3	50 %	0,07
R-CHOP, G-CHOP nebo BR				
FLIPI				
nízké riziko	100 %		90 %	
střední riziko	91 %	0,5	82 %	0,5
vysoké riziko	77 %	0,3	57 %	0,3
PRIMA-PI				
nízké riziko	91 %		84 %	
střední riziko	94 %	0,8	75 %	0,6
vysoké riziko	77 %	0,6	58 %	0,2
Léčebný režim				
R-COP	60 %		26 %	
R-CHOP, G-CHOP nebo BR	87 %	0,2	73 %	0,1

BR – bendamustine, rituximab; FLIPI – *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; G-CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; PRIMA-PI – *PRIMA-prognostic index*; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison

59 % (17/29) léčeno režimem 2× eskalovaný BEACOPP + 2× ABVD s následnou RT 30 Gy u 14 pacientů, 31 % (9/29) bylo léčeno režimem 4× ABVD (s případným vynecháním bleomycinu) a RT 30 Gy a 3 pacienti pouze režimem ABVD (4–6 cyklů). U pacientů v pokročilém stádiu byl u 66 % (59/89) použit režim eskalovaný BEACOPP, z nichž u 8 pacientů byla léčba po 1–3 cyklech z důvodu významné toxicity redukována na režim ABVD; u ostatních pacientů bylo podáno 4–6 cyklů terapie. U 27 % (24/89) pacientů s pokročilým stádiem byla volena léčba založená primárně na režimu ABVD nebo AVD. U 7 % (6/89) pacientů byla s ohledem na horší celkový stav a komorbiditu volena pouze nízké intenzivní terapie na bázi COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin,

prednison). K radioterapii v rámci konsolidace po 1. linii léčby bylo indikováno 16 % (14/89) pacientů s PET pozitivním reziduem po CHT. ORR i CR dosáhlo 100 % (18/18) pacientů v časném stádiu, resp. 100 % (29/29) v intermediárním stádiu. Ve skupině s pokročilým stádiem dosáhlo ORR 91 % (81/89) a CR 87 % (77/89) pacientů. V celém souboru cHL jsme zaznamenali relaps nebo refrakterní chorobu (RR HL) ve 13 % (17/136), s výjimkou 1 pacienta šlo o pokročilá onemocnění. Za sledované období zemřelo 13 % (17/136) pacientů s cHL, podrobněji v tab. 5.

V celém souboru cHL při mediánu délky sledování 58 měsíců nebyl medián PFS ani OS dosažen, odhadovaný 5letý PFS a 5letý OS byl 75 %, resp. 86 %. V podskupinách dle GHSG činila

míra 5letého PFS a OS u časného stádia 94 %, resp. 100 %, u intermediárního stádia 84 %, resp. 90 %, u pokročilého stádia 68 %, resp. 81 %. V souboru pacientů v pokročilém stádiu a léčených režimem eskalovaný BEACOPP dosáhl 5letý PFS 78 % a 5letý OS 88 % (obr. 3 a tab. 6).

DISKUZE

Lymfomy představují velkou heterogenní skupinu onemocnění lymfatických uzlin a orgánů s původem v lymfoidní řadě krvetvorných buněk, avšak s rozdílnými molekulárními, imunohistochemickými, histologickými, klinickými i prognostickými charakteristikami. V ČR se NHL dlouhodobě řadí mezi nejčastější hematologické diagnózy [5], obdobný trend v dospělé populaci lze sledovat i ve světě [18,19]. Naopak v případě HL se jedná o onemocnění s nízkou incidencí [20]. Naše rozsáhlá analýza přináší data o výsledcích léčby lymfomů na Klinice hematologie FNO za deset let se zaměřením na DLBCL, FL a HL.

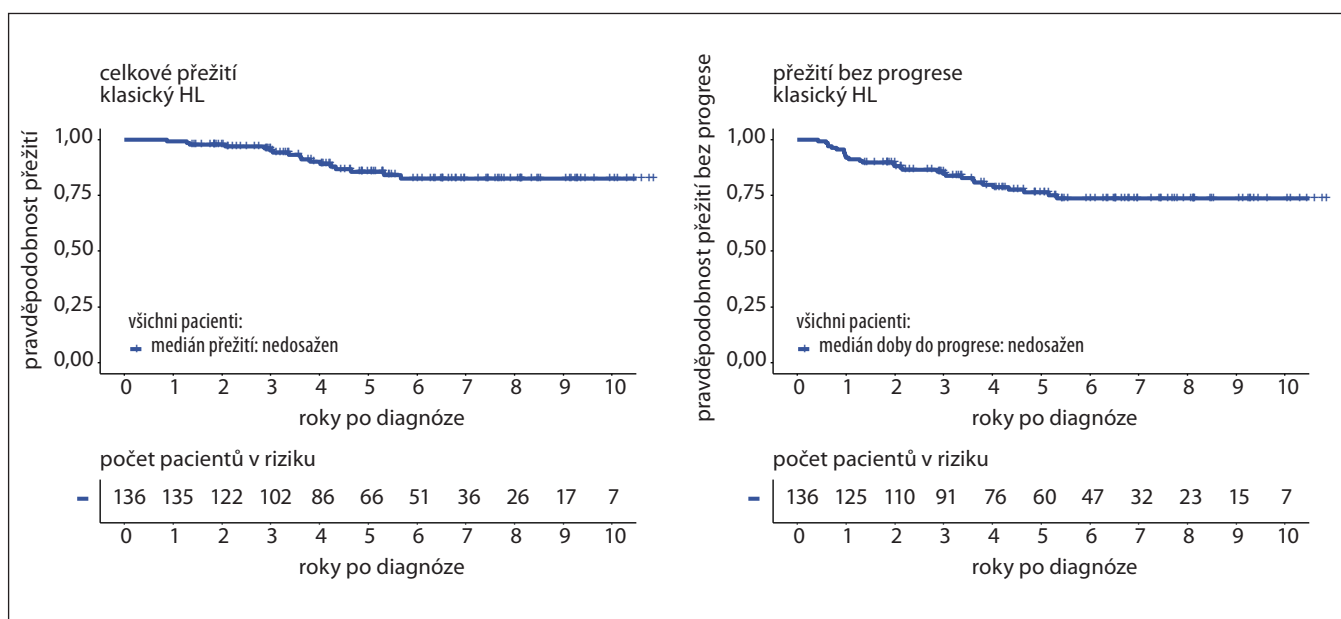
Limity naší práce spočívají zejména v heterogenitě souboru pacientů, která z části vyplývá z retrospektivní povahy analýzy (kupříkladu změna léčebné strategie pro HL mezi lety 2013 až 2022 reflektující vývoj léčebných doporučení). Další limitaci ze stejného důvodu vidíme v tom, že v zájmu zachování přehlednosti souboru byli do celkové analýzy zahrnuti i pacienti, u nichž v průběhu léčby došlo ke změně dávek cytostatik (z důvodu toxicity, změny výkonnosti stavu apod.). Zároveň jsou však dostupná data z běžné klinické praxe omezená, proto je často možné pouze dílčí srovnání našich výsledků s jinými pracemi.

V roce 2024 je standardním léčebným režimem pro pacienty s DLBCL s IPI 3–5 již režim Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, prednison). Naše analýza zahrnuje pacienty léčené ještě v éře R-CHOP – v době před zavedením režimu Pola-R-CHP do rutinní praxe. V reálné praxi bylo možné v našich podmínkách léčbu antracyklinovým režimem

Tab. 5. Charakteristika souboru Hodgkinův lymfom.

n = 142			
Věk v době diagnózy	43,0 (18–82)	bohatý na lymfocyty (LR)	11/136 (8 %)
Pohlaví		lymfocytární deplece (LD)	4/136 (3 %)
žena	55/142 (39 %)	nelze určit	2/136 (1 %)
muž	87/142 (61 %)	stádium dle GHSG	
Histologický subtyp		časné	18/136 (13 %)
cHL	136/142 (96 %)	intermediární	29/136 (21 %)
NLPHL	6/142 (4 %)	pokročilé	89/136 (66 %)
KLASICKÝ HL	n = 136	ECOG výkonnostní stav ≥ 2	21/136 (15 %)
Histologický podtyp		B symptomy	76/136 (55 %)
NS	69/136 (51 %)	Extranodální postižení	49/136 (36 %)
smíšená buněčnost (MC)	50/136 (37 %)	MMT	36/136 (26 %)

cHL – klasický HL; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GHSG – German Hodgkin Study Group; HL – Hodgkinův lymfom; LD – lymfocytární deplece; LR – bohatý na lymfocyty; MC – smíšená buněčnost; MMT – masivní mediastinální tumor ($\geq 1/3$ hrudní apertury nebo ≥ 10 cm); NLPHL – nodulárního HL s lymfocytární predominancí; NS – nodulární skleróza



Obr. 3. Série grafů křivek přežití ve skupině klasický Hodgkinův lymfom.

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS ve skupinách dle stádia GHSG; (D) PFS ve skupinách dle stádia GHSG; (E) OS pro pokročilé stádium dle GHSG a současně léčbu eskalovaný BEACOPP; (F) PFS pro pokročilé stádium dle GHSG a současně léčbu eskalovaný BEACOPP

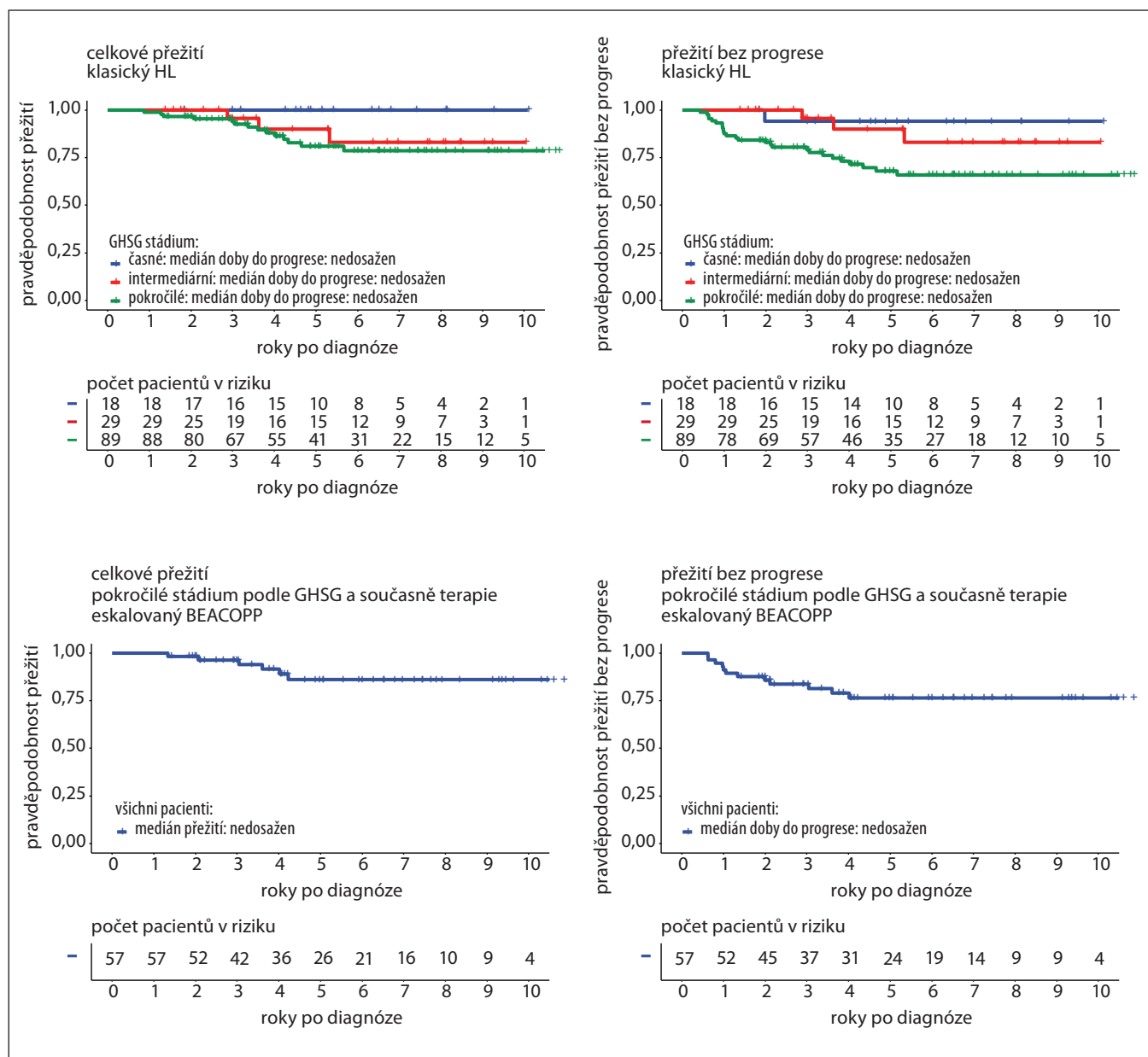
BEACOPP – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison; GHSG – German Hodgkin Study Group; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresu

nabídnout až 82 % (221/271) pacientů, pouze 14 % (38/271) bylo léčeno níže intenzivními režimy R-COP nebo R-miniCHOP. V podskupině pacientů léčených režimem R-CHOP/„R-CHOP-like“ byla dosažená míra CR 82 % v zásadě porovnatelná s daty z iniciálních klinic-

kých studií Coiffier et al. nebo Pfreundschuh et al. [21,22]. Výskyt RR DLBCL byl v našem souboru přibližně 20 %, což se shoduje s incidencí udávanou v dostupné literatuře [23–26].

Medián OS 104,3 měsíců a 5letý OS 60 % v našem celém souboru pacientů

s DLBCL jsou srovnatelné s mediánem OS 96 měsíců a 5letým OS 60 % uváděné Borchmann et al. v práci německých autorů [27]. Pozorovaná míra 5letého OS 81 vs. 72 vs. 69 vs. 48 % u pacientů s nízkým, nižším středním, vyšším středním a vysokým rizikem léčených režimem R-



Obr. 3 – pokračování. Série grafů křivek přežití ve skupině klasický Hodgkinův lymfom.

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS ve skupinách dle stádia GHSG; (D) PFS ve skupinách dle stádia GHSG; (E) OS pro pokročilé stádium dle GHSG a současně léčbu eskalovaný BEACOPP; (F) PFS pro pokročilé stádium dle GHSG a současně léčbu eskalovaný BEACOPP

BEACOPP – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednison; GHSG – German Hodgkin Study Group; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresu

-CHOP/„R-CHOP-like“ přibližně odpovídá hodnotám uváděným pro IPI index v původní práci autorů z Britské Kolumbie (4leté OS 82 vs. 81 vs. 59 vs. 49 %), kdy výsledky pro nízké a vysoké riziko jsou porovnatelné. Proti závěrům této práce se prognóza pacientů s nižším středním i vyšším středním rizikem v našem souboru vzájemně výrazně neliší [28]. Vý-

sledky 5letého OS v jednotlivých podskupinách v našem souboru odpovídají i výsledkům 86 vs. 67 vs. 58 vs. 45 % pro nízké, nižší střední, vyšší střední a vysoké riziko v analýze z běžné klinické praxe od Horvat et al. [29].

Pětileté PFS 76 vs. 64 vs. 62 vs. 47 % u pacientů s nízkým, nižším středním, vyšším středním a vysokým rizikem lé-

čených režimem R-CHOP/„R-CHOP-like“ je opět porovnatelné s výsledky autorů z Britské Kolumbie pro vyšší střední a vysoké riziko [28]. Výsledky u nízkého, nižšího středního rizika se z pohledu PFS jeví v našem souboru mírně horší (5leté PFS 85 vs. 80 vs. 57 vs. 51 %) ve srovnání s daty publikovanými Horvat et al. [29] (5leté OS 87 vs. 82 vs. 75 vs. 71 %). Pří-

činami můžou být pravděpodobně rozdíly v dalších charakteristikách souborů (zejména věk, ECOG, komorbidita), případně i rozdílná míra redukce dávek cytostatik z důvodu věku a komorbidit. Na rozdíl od jiných publikací [30–34], které prezentují pozitivní dopad GCB imunofenotypu na prognózu onemocnění, nebyl tento vliv v našem souboru jednoznačně prokázán stejně jako v práci Benešová et al. nebo Ott et al. [35,36]. V podmínkách našeho pracoviště nebyl krátký interval od data diagnózy (biopsie) do zahájení terapie identifikován jako rizikový faktor asociovaný s prognózou nově diagnostikovaných DLBCL na rozdíl od jiných publikovaných prací [37,38]. Důvodem může být pravděpodobně odlišnost v dostupnosti diagnostické a léčebné péče v různých regionech.

FL je typickým indolentním lymfomem. Lokalizovaná stádia (méně než 25 % pacientů) jsou léčena RT, případně kombinací RT a anti-CD20 protilátky. U pokročilých stádií (75–80 % pacientů) je v případě asymptomatické nemoci s malou nádorovou masou možné pouze sledování, v opačném případě je obvykle indikována imunochemoterapie (ICHT) s následnou udržovací terapií anti-CD20 protilátkou u pacientů odpovídajících na léčbu [39,40]. FL je obecně spojován s příznivou prognózou s vysokou mírou léčebných odpovědí po 1. linii terapie a zároveň i s dlouhým přežitím. U asi 20 % nemocných dochází k časně progresi nebo relapsu nemoci (progrese nebo relaps do 24 měsíců od data diagnózy). V této skupině je pak prognóza signifikantně horší [41,42]. Naše výsledky potvrzují excelentní prognózu pacientů s lokalizovaným stádiem FL s ORR 100 %, CR 100 %, 5leté PFS 82 %, 5leté OS 91 % a jsou srovnatelné s pracemi dalších autorů [43,44].

Vzhledem k časovému období analýzy byla v našem souboru většina pacientů s pokročilým stádiem nemoci léčených ICHT léčená rituximabem. Obinutuzumab byl v 1. linii použit pouze u 5 % (4/80). Pozorovaná míra 5letého OS a PFS 87 %, resp. 73 % u pacientů lé-

Tab. 6. 5letý OS a PFS ve skupině Hodgkinův lymfom.

	5letý OS	p-hodnota	5letý PFS	p-hodnota
Celý soubor	86 %		76 %	
Stádium dle GHSG				
časné	100 %		94 %	
intermediární	90 %	0,17	90 %	0,53
pokročilé	81 %	0,06	68 %	0,02
Pokročilé stádium dle GHSG a současně terapie eskalovaný BEACOPP	86 %		76 %	

BR – bendamustine, rituximab; FLIPI – *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; G-CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; PRIMA-PI – *PRIMA-prognostic index*; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison

čených ICHT (R-CHOP, G-CHOP nebo BR) je v zásadě porovnatelná s výsledky studie GALLIUM (5leté OS 90 vs. 89 % a 5leté PFS 71 vs. 63 % v ramenu s obinutuzumabem vs. rituximabem [45]). Casulo et al. ve svém souboru 588 pacientů s klinickým stádiem II–IV zaznamenali míru 5letého OS 90 % po 1. linii léčby režimem R-CHOP, pokud nedošlo k progresi do 2 let [42]. Přestože v řadě publikací můžeme pozorovat zlepšení PFS i OS u pacientů s FL léčených režimem BR v rámci 1. linie léčby ve srovnání s antracyklinovými režimy [41,46–49], v naší práci byl R-CHOP režimem s příznivější prognózou (5leté PFS 74 vs. 68 %, resp. 5leté OS 93 vs. 74 %). Avšak srovnání v našem souboru je pravděpodobně ovlivněno početně rozdílnými kohortami pacientů pro režim BR a R-CHOP a odlišnými charakteristikami podskupin, kdy byl režim BR často volen u pacientů s kardiální komorbiditou, diabetem nebo významnou neuropatií, představujícími překážku pro léčbu režimem R-CHOP. POD24 ve skupině 80 pacientů léčených ICHT byl 9 %, tedy téměř 2× nižší než publikované výsledky v práci Jurinovic et al., kde v kohortě 151 pacientů léčených R-CHOP dosahoval 15 % a v kohortě 107 pacientů léčených R-COP dosahoval 18 % [50]. Tento rozdíl je dán zejména variabilním zastoupením režimů v naší analyzované skupině (tab. 3). Individuální zhodnocení POD24 pro jednotlivé režimy ne-

bylo provedeno z důvodu rizika statistického zkreslení. Progrese FL do DLBCL se v jiných dříve publikovaných pracích pohybuje od 3,3 % do 5,5 % [51–53], čemuž odpovídají i naše výsledky.

HL se v ČR řadí mezi diagnózy s nižší incidencí [5] a oproti NHL je příznačný nižší věk v době diagnózy (medián věku v našem souboru byl 43 let). Výrazně nerovnoměrné rozdělení pacientů dle GHSG rizika v naší kohortě s až 2/3 pacientů v pokročilém stádiu onemocnění v době diagnózy je dáno pravděpodobně centralizací pacientů s pokročilým onemocněním, často s velkou mediastinální masou, indikovaných k intenzivnější léčbě (režim eskalovaný BEACOPP). HL je považován za diagnózu s dobrou prognózou. Pozorované mírně nižší 5leté OS 86 % ve srovnání s publikovaným 5letým OS 89 % dle Leukemia and Lymphoma Society [54] lze vysvětlit vysokou mírou pacientů s pokročilým stádiem nemoci v našem souboru pacientů.

5leté PFS a OS 94 %, resp. 100 % u časného stádia HL a 90 %, resp. 90 % u intermediárního stádia HL odpovídají publikovaným datům z klinických studií pro časné a intermediární stádia HL [55–57]. Horší výsledky v pokročilém stádiu s pozorovaným 5letým PFS a OS 68 %, resp. 81 % ve srovnání se studii jsou pravděpodobně v důsledku vyššího zastoupení starších, komorbidních pacientů

s výkonnostním stavem neumožňujícím plně intenzivní léčbu. Pozorované 5leté PFS 76 % a OS 86 % u pacientů léčených intenzivním režimem eskalovaný BEACOPP je při srovnání s publikovanými daty z GHSG studií HD15 a HD18 rovněž nižší [58,59]. Důvodem je pravděpodobně taktéž horší výkonnostní stav a vyšší míra komorbidit spojené s nižší tolerancí a nutností redukce dávek CHT – až u 8 z 59 pacientů této podskupiny byla po 1–3 cyklech léčba z důvodu intolerance redukována z režimu eskalovaný BEACOPP na ABVD.

Výskyt RR HL po 1. linii terapie v našem souboru byl 13 %, což je ve shodě s robustní GHSG analýzou za období 15 let [60].

ZÁVĚR

V této retrospektivní práci byly analyzovány léčebné výsledky u pacientů s maligními lymfomy ve FN Ostrava v letech 2013–2022 při použití standardních léčebných postupů dle KLS. Naše výsledky u klíčových diagnóz (DLBCL, FL a HL) jsou porovnatelné s publikovanými daty z běžné klinické praxe i s daty ze základních klinických studií uvedenými v diskuzi. Prezentovaná data navíc potvrzují excelentní prognózu u časných a intermediálních stádií cHL, obecně příznivé výsledky u lokalizovaných stádií FL, resp. u pacientů s nízkým rizikem dle FLIPI nebo PRIMA-PI indexu. Léčebnou výzvou nadále zůstávají pacienti s DLBCL léčení R-CHOP, kde léčba selhává až u 1/3 případů, pacienti s FL s vysokým rizikem a pacienti s pokročilým stádiem cHL nevhodní k intenzivní terapii eskalovaným BEACOPP, resp. BEACOPDac. Ke zlepšení léčebných výsledků a prognózy pacientů mohou přispět nové terapeutické přístupy zkoumané v rámci klinických studií, lepší porozumění molekulárně genetickým mechanismům patogeneze a perzistenci nemoci a inkorporace sofistikovaných metod genetického vyšetřování do běžné klinické praxe jako základního předpokladu pro individuální terapii šitou na míru.

Literatura

1. Chu Y, Liu Y, Fang X, et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front Oncol.* 2023;13:1059914. doi:10.3389/fonc.2023.1059914.
2. Lopez CA. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Online. In: Leukemia and lymphoma society. Dostupné z: <https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma>
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. Correction: "The 5th edition of The World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms". *Leukemia.* 2022;36(7):1720–1748. *Leukemia.* 2023;37(9):1944–1951. doi:10.1038/s41375-023-01962-5.
4. Vinjamaram S. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Online. In: Medscape. 28.5.2024. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/203399-overview?form=fpf#a1>.
5. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Online. In: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Dokument ve formátu PDF. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
6. The WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Haematolymphoid Tumours: Who Classification of Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2024.
7. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed November 20, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>.
8. Kořen J, Trněný M. [Hodgkin's lymphoma – the treatment approaches development and current trends]. *Klin Onkol.* 2015;28(Suppl 3):3587–3594. doi:10.14735/amko20153s87.
9. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. International agency for research on cancer; 2008.
10. Weltgesundheitsorganisation. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.). International Agency for Research on Cancer; 2017.
11. 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. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
12. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. Třinácté (10. tištěné) vydání. HK Credit, s.r.o.; 2023.
13. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednisone, or interferon alpha: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 1997;15(3):1110–1117. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.1110.
14. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786–1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394.
15. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):223–234. doi:10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
16. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10114):2790–2802. doi:10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
17. Program R, Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
18. cdc. Centers for Disease Control and Prevention. May 29, 2024. <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no30-hematologic-incidence-surv-prev.htm>.
19. What is diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)? Online. In: Blood cancer UK. Dostupné z: <https://bloodcancer.org.uk/understanding-blood-cancer/lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/what-is-dlbcl/>.
20. Huang J, Pang WS, Lok V, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):57. doi:10.1186/s13045-022-01281-9.
21. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040–2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246.
22. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379–391. doi:10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
23. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842–858. doi:10.1056/NEJMra2027612.
24. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology.* 2011; 2011(1):498–505. doi:10.1182/asheducation-2011.1.498.
25. Fabbri N, Mussetti A, Sureda A. Second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Evolution of options. *Semin Hematol.* 2023;60(5):305–312. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.12.001.

26. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, et al. Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden. *Blood Cancer J*. 2021;11(1):9. doi:10.1038/s41408-020-00403-1.
27. Borchmann P, Heger JM, Mahlich J, Papadimitriou MS, Riou S, Werner B. Survival outcomes of patients newly diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma: real-world evidence from a German claims database. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(10):7091–7101. doi:10.1007/s00432-023-04660-y.
28. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857–1861. doi:10.1182/blood-2006-08-038257.
29. Horvat M, Zadnik V, Južnič Šetina T, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world clinical experience with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Oncol Lett*. 2018;15(3):3602–3609. doi:10.3892/ol.2018.7774.
30. Huang H, Fan L, Fu D, Lin Q, Shen J. Clinical characteristics and outcomes of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP-like or CHOP-like regimens: an 8-year experience from a single center. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):1442–1452. doi:10.21037/apm-19-589.
31. 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. doi:10.1038/3500501.
32. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937–1947. doi:10.1056/NEJMoa012914.
33. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4587–4594. doi:10.1200/JCO.2007.15.9277.
34. Robinson SD, Gabriel J, Webb A, et al. Immunohistochemical prognostication in diffuse large B-cell lymphoma: a single center 6-year retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2975–2977. doi:10.3109/10428194.2015.1011158.
35. Benesova K, Forsterova K, Votavova H, et al. The Hans algorithm failed to predict outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Neoplasma*. 2012;60(01):68–73. doi:10.4149/neo_2013_010.
36. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2010;116(23):4916–4925. doi:10.1182/blood-2010-03-276766.
37. Vodicka P, Masar M, Klanova M, et al. Diagnosis to treatment interval is the most significant prognostic factor compared to symptoms to treatment as well as to contact to treatment intervals in DLBCL patients. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):4510–4510. doi:10.1182/blood-2023-186467.
38. Maurer MJ, Ghesquière H, Link BK, et al. Diagnosis-to-treatment interval is an important clinical factor in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma and has implication for bias in clinical trials. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1603–1610. doi:10.1200/JCO.2017.76.5198.
39. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298–308. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.008.
40. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines® insights: B-cell lymphomas, version 6.2023: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(11):1118–1131. doi:10.6004/jnccn.2023.0057.
41. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944–2952. doi:10.1182/blood-2013-11-531327.
42. Casulo C. Response-adapted therapy in follicular lymphoma: at the threshold of a precision approach. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):698–701. doi:10.1200/JCO.21.02477.
43. Gospodarowicz M. Radiotherapy in non-Hodgkin lymphomas. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 4):iv47–iv50. doi:10.1093/annonc/mdn195.
44. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Low-grade non-hodgkin lymphomas. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(3):198–205. doi:10.1016/j.semradonc.2007.02.006.
45. Townsend W, Buske C, Cartron G, et al. EP1170 Sustained clinical benefit of obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: updated results from the GALLIUM study. *EHA25 Virtual Congress*, 2020 Jun 12. Presented at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293659/william.townsend.sustained.clinical.benefit.of.obinutuzumab.plus.chemotherapy.html>.
46. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, et al. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with follicular lymphoma grade 3A: evidence from a multicenter, retrospective study. *The Oncologist*. 2018;23(4):454–460. doi:10.1634/theoncologist.2017-0037.
47. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. 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. *The Lancet*. 2013;381(9873):1203–1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
48. Baron MK, Anto E, Esther J, Pappas LM, Shah H. Real world outcomes in patients with follicular lymphoma treated with RCHOP vs BR. *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):e19038–e19038. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e19038.
49. Suleman A, Aktar SJ, Ante Z, et al. Outcomes of patients with indolent lymphoma treated with bendamustine plus rituximab compared to rituximab plus CVP or CHOP chemotherapy in Ontario. *Br J Haematol*. 2023;202(6):1104–1118. doi:10.1111/bjh.18972.
50. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, et al. Clinico-genetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood*. 2016;128(8):1112–1120. doi:10.1182/blood-2016-05-717355.
51. Zheng W, Liu M, Guan L, Wang S. Outcomes of the transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: A population-based study. *Cancer Med*. 2024;13(8):e7120. doi:10.1002/cam4.7120.
52. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 2015;126(7):851–857. doi:10.1182/blood-2015-01-621375.
53. Vaughn JL, Epperla N. Survival of patients with transformed follicular lymphoma in the United States: a multiple cohort study. *Biomark Res*. 2023;11(1):84. doi:10.1186/s40364-023-00525-1.
54. Facts and Statistics Overview. Online. In: Leukemia and lymphoma society. Dostupné z: [https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview#Hodgkin%20\(HL\)%20and%20Non-Hodgkin%20\(NHL\)%20Lymphoma](https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview#Hodgkin%20(HL)%20and%20Non-Hodgkin%20(NHL)%20Lymphoma).
55. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640–652. doi:10.1056/NEJMoa100067.
56. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2835–2845. doi:10.1200/JCO.19.00964.
57. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786–1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394.
58. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial.

Lancet Lond Engl. 2012;379(9828):1791–1799. doi:10.1016/S0140-6736(11)61940-5.

59. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(6):e398–e409. doi:10.1016/S2352-3026(21)00101-0.

60. Bröckelmann PJ, Müller H, Gillesen S, et al. Clinical outcomes of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma patients after contemporary first-line treatment: a German Hodgkin Study Group analysis. Leukemia. 2022;36(3):772–780. doi:10.1038/s41375-021-01442-8.

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

BŠ – příprava rukopisu, organizace sběru dat, kontrola dat

JĎ – organizace sběru dat, připomínkování rukopisu, konečná kontrola rukopisu

IK – statistické zpracování dat

KH, MN, MK, ML – organizace sběru dat, připomínkování rukopisu

RH – konečná kontrola rukopisu

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou

ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 21. 11. 2024.

Přijato po recenzi dne: 4. 3. 2025.

MUDr. Barbora Šušolová

Klinika hematologie

FN Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 00 Ostrava

e-mail: barbora.susolova@fno.cz