

DISTRIBUCE PODTYPŮ NON-HODGKINSKÉHO LYMFOMU V ČESKÉ REPUBLICĚ A JEJICH PŘEŽITÍ

THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA SUBTYPES DISTRIBUTION AND SURVIVAL IN CZECH REPUBLIC

¹TRNĚNÝ M., ²I. VÁŠOVÁ, ¹R. PYTLÍK, C D. BELADA, ⁴M. JANKOVSKÁ, E K. KUBÁČKOVÁ,
¹J. ŠÁLKOVÁ, ¹E. KOLEŠKOVÁ, ²Ž. HOFMANOVÁ, ⁴Š. HRABĚTOVÁ, ⁶V. KAJABA,
³A. SÝKOROVÁ, ⁷J. PIRNOS, ⁸J. PŘIBYLOVÁ, ⁹J. ŠVECŮVÁ, ¹⁰J. ČIBEROVÁ,
¹¹I. BOLOMSKÁ, ¹²E. SKÁČELÍKOVÁ, ¹³M. BREJCHA, ¹⁴D. ADAMOVÁ, ¹⁵H. FRAŇKOVÁ,
¹⁶L. BARSOVÁ, ¹⁷K. BENEŠOVÁ, ¹⁸V. ŠENIGL, ¹⁹V. CAMPR, ²⁰L. BOUDOVA, ²¹J. ŠTRÝTESKÝ, ²²M. PETROVÁ,
²²H. KREJČOVÁ, ²³B. PROCHÁZKA, ¹P. KLENER

¹ I. INTERNÍ KLINIKA, VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE A I.LF UK, PRAHA 2

² IHOK, FN BRNO – BOHUNICE

³ HOK, FN HRADEC KRÁLOVÉ

⁴ HOK, FNKV, PRAHA 10 – VINOHRADY

⁵ ORKO – DOSPĚLÍ, FN MOTOL, PRAHA 5

⁶ HOK, FN OLOMOUC

⁷ ONKOLOGICKÉ ODD., NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE

⁸ ONKOLOGICKÉ ODD., NEMOCNICE CHOMUTOV

⁹ ONKOLOGICKÉ ODD., NEMOCNICE TÁBOR

¹⁰ ORKO, NEMOCNICE ZNOJMO

¹¹ RTK, MN ÚSTÍ N/LABEM

¹² RTK, FNŠP OSTRAVA-PORUBA

¹³ ONKOLOGICKÉ CENTRUM J.G.MENDELA, NEMOCNICE NOVÝ JIČÍN

¹⁴ HTO, SLEZSKÁ NEMOCNICE OPAVA

¹⁵ HEMATOLOGICKÉ ODD., NEMOCNICE TŘEBÍČ

¹⁶ ONKOLOGICKÉ ODD., NEMOCNICE LIBEREC

¹⁷ ÚHKT, PRAHA 2

¹⁸ HEMATOLOGICKÉ ODD., NEMOCNICE KOLÍN

¹⁹ ÚSTAV PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY 2LF UK PRAHA

²⁰ ŠIKLŮV PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV FN PLZEŇ

²¹ ÚSTAV PATOLOGIE VFN A I.LF UK PRAHA 2

²² DATACENTRUM I. INTERNÍ KLINIKY VFN, PRAHA 2

²³ STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV, PRAHA

Souhrn

Východiska: Non-hodgkinské lymfomy (NHL) jsou tvořeny řadou jednotek s rozdílným biologickým chováním. Jejich incidence celosvětově stoupá, zastoupení jednotlivých podtypů se může výrazně lišit dle geografické lokality. Údaje o distribuci NHL v ČR zatím nejsou známy. **Metodika:** V letech 1999 až 2006 bylo v registru KLS zachyceno 3518 nových případů NHL. Pro analýzu distribuce byly použity všechny nové případy, pro analýzu přežití případy registrované do roku 2005. **Výsledky:** Nejvýraznější zastoupení má difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL) s 45%, na dalších místech jsou folikulární lymfom (FL) s 19%, lymfom z marginální zóny (MZL) s 6,9%, lymfom z pláštových buněk (MCL) s 6,5%. Zastoupení DLBCL je vyšší než v publikovaných studiích, zastoupení FL nevybočuje z širokého rozpětí, tak jak bylo zaznamenáno i v Evropě. Pravděpodobnost celkového přežití ve 3 letech bylo více než 80% pro FL, primární mediastinální B lymfom (PMBCL), MZL lymfom MALT typu, a splenický MZL, přežití 60-70% bylo pozorováno u DLBCL, anaplastického velkobuněčného lymfomu (ALCL) a Burkittova lymfomu. Přežití kolem 40-60 % bylo pozorováno u periferního T lymfomu, MCL a lymfoblastického lymfomu. Při podrobnější analýze nemocných s DLBCL se ukázal jako nejvýznamnější prognostický faktor mezinárodní prognostický index (IPI), dále léčba rituximabem a provedení vysokodávkované terapie s autologní transplantací. Zařazením rituximabu se pravděpodobnost celkového přežití zvýšila o 19% a přežití bez známek progresu o 27% proti skupině léčené jen chemoterapií ($p < 0,001$ resp. $< 0,001$). Přestože v letech 2004 a 2005 bylo léčeno rituximabem pouze 74% nemocných měli tito nemocní o 14% lepší pravděpodobnost celkového přežití a o 28% přežití bez progresu ve srovnání s nemocnými léčenými jen chemoterapií ($p < 0,05$ resp. $< 0,01$). **Závěr:** Předkládaná souhrnná analýza ukazuje zastoupení jednotlivých typů lymfomů v ČR, přežití jednotlivých typů, které se neliší od světových údajů. V nejpočetněji zastoupené skupině DLBCL došlo v průběhu 6 let k výraznému zlepšení přežití zavedením rituximabu.

Klíčová slova: NHL, non-hodgkinský lymfom, přežití, registr, incidence.

Summary

Background. The Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) incidence increased significantly during last decades. Numerous NHL subtypes with different biology vary in their distribution with respect to various geographical regions. We present the analysis of the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) registry. **Methods:** 3518 newly diagnosed NHL cases have been registered during the years 1999-2006. All cases were included into distribution analysis, only patients diagnosed until 2005 were included into survival analysis. **Results:** The diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) represent the major subtype with 45%, followed by follicular lymphomas (FL) with 19%, marginal zone lymphomas with 7%, and mantle cell lymphomas with 6.5%. The DLBCL proportion is greater when compared with previously published data. The proportion of FL varies significantly based on geographic region, with our figures within the range of published data. Overall survival (OS) probability at 3 years exceeded 80% in FL, primary mediastinal B-cell lymphomas (PMBCL), MALT type of MZL, and splenic MZL. OS probability between 60-70% has been noticed in DLBCL, anaplastic large cell lymphomas (ALCL) and Burkitt's lymphoma (BL). The worst outcome with steadily sloping curves and 3 year OS between 40-60% was observed in peripheral T-cell lymphomas not otherwise specified (PTL NOS), MCL, and T-lymphoblastic lymphomas. More detailed analysis of DLBCL was performed and LDH, age, PS WHO, clinical stage, International prognostic index (IPI), rituximab therapy, high dose therapy with autologous stem cell transplantation, and year of diagnosis were found significant for OS as well as for progression free survival (PFS). **Conclusion:** The presented analysis describes for the first time the NHL lymphoma subtypes distribution as well as their outcome in Czech Republic. The outcome improvement has been demonstrated by the introduction of new therapeutic approaches.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, registries, distribution, survival, incidence.

Úvod

Lymfoproliferativní nádorová onemocnění patří do skupiny chorob se vzrůstající incidencí pohybující se mezi 10-15 nemocnými na 100.000 obyvatel. Tento jev je pozorovatelný prakticky ve všech západních zemích^{1,2}, když nejvýraznější vzestup zaznamenaly non-hodgkinské maligní lymfomy (NHL). Zdá se, že nejvyšší incidence je v USA, kde se pohybuje mezi 15-19/100.000 obyvatel v roce 1999^{3,4}.

Česká republika na tom není jinak a přestože data shromažďovaná v Národním onkologickém registru (NOR) nelze považovat z řady důvodů za nejpřesnější ukazují, že například incidence NHL v roce 1999 byla 10,2 na 100.000 obyvatel, v roce 2003 to bylo 11,1 pro muže a 10,6 pro ženy^{5,6}. Představuje to situaci, kdy v ČR je každých 8 hodin diagnostikován nový pacient s NHL a každých 15 hodin jeden nemocný s lymfomem zemře. V současné době lze odhadnout, že v ČR žije více než 10.000 lidí, u nichž byla stanovena diagnóza lymfomu (NHL nebo Hodgkinova lymfomu) (odhad učiněn extrapolací dat podle⁷).

Diagnostika lymfomů je však náročná a zatížena řadou problémů, u většiny populačních registrů pak chybí kontrola těchto diagnostických údajů, kontrola vstupních dat obecně a celková výpověď o struktuře lymfomů je pak problematická. V roce 1994 byl publikován návrh klasifikace lymfoproliferací REAL⁸, která se stala základem pro WHO klasifikaci publikovanou v roce 2001⁹. Na základě domluvy skupiny pracovišť byla v ČR v roce 1998 ustavena Kooperativní lymfomové skupina (Czech Lymphoma Study Group – CLSG), jejímž jedním cílem bylo zřízení registru nemocných s NHL, který začal fungovat od roku 1999. Tento registr není populační a je zaměřen především na distribuci jednotlivých typů lymfomů, jejich charakteristiky a přežití. V předkládané práci podáváme přehled distribuce lymfomů a přežití hlavních typů.

Metodika:

Registr je založen na anonymizovaném sběru základních klinických dat u nemocných s nově diagnostikovaným

NHL. Ke sběru je vyžadován souhlas nemocného s tímto sběrem. Sběr probíhá ve stupňovité formě registračního formuláře, terapeutického formuláře a sledovacího formuláře. Tyto lze vyplnit buď v papírové podobě nebo elektronicky (www.lymphoma.cz). Součástí klinických údajů je identifikátor nemocného, datum narození, datum diagnózy, vlastní diagnóza (ta musí být doprovázena anonymizovanou kopií histologického vyšetření jak z prvního tak z referenčního čtení), hodnocení klinického stavu, celkového stavu (performance status – PS), laboratorních dat (KO, LDH, beta2mikroglobulin), zhodnocení rizika nemocného podle prognostických systémů (IPI¹⁰ – mezinárodního prognostického indexu pro nemocné s agresivními lymfomy, FLIPI¹¹ – mezinárodní index pro nemocné s folikulárním lymfom – FL), rozhodnutí o terapii, vlastní léčba (typ chemoterapie, monoklonální protilátky, radioterapie, transplantační léčba, chirurgická léčba), výsledek léčby, datum progresu resp. relapsu, datum úmrtí a datum posledního sledování. Odpověď je hodnocena podle mezinárodních kritérií¹².

Tyto údaje jsou zpracovány v datacentru, je provedena formální kontrola a případné nesrovnalosti a další otázky jsou předmětem dotazu na referující centrum. Data mohou být z databáze exportována dle vybraných kritérií.

V překládané obecné analýze bylo ze statických metod použito hodnocení přežití podle Kaplan Maiera, ke srovnání přežití podle prognostických kritérií log rank test a k vícefaktorové analýze Coxova regresní analýza.

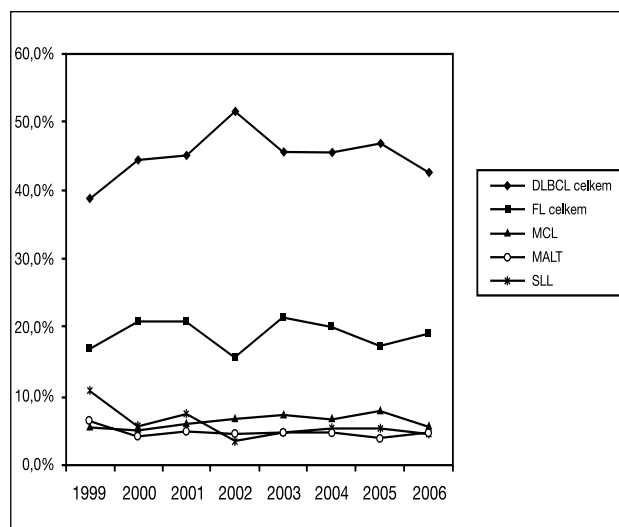
Při hodnocení osudu nemocných byla použita pravděpodobnost celkového přežití (OS), definovaného jako rozdíl mezi datem diagnózy a datem posledního sledování, událostí bylo úmrtí nemocného z jakéhokoli důvodu. Dále byla použita pravděpodobnost přežití bez progresu (PFS), kdy progres je definována jako progresu či relapsu či rezistentní onemocnění po indukční léčbě nebo úmrtí z jakékoli příčiny¹³. Pravděpodobnost přežití byla hodnocena ve 3 letech.

Distribuce lymfomů byla hodnocena u nemocných diagnostikovaných v letech 1999-2006, přežití bylo hodnoceno pouze u nemocných diagnostikovaných v letech 1999-2005 a to u nemocných, kteří měli alespoň jedno sledování. Do podrobnějšího hodnocení nemocných s DLBCL byli zařazeni pouze nemocní, u nichž byla zahájena léčba chemoterapií s antracyklinovým antibiotikem.

Výsledky

Distribuce NHL

Od roku 1999 do roku 2006 (data za rok 2006 nejsou úplná) bylo celkem registrováno 3518 nemocných s NHL. Počet registrací v jednotlivých letech se od roku 1999 do roku 2005 prakticky zdvojnásobil (z 333 v roce 1999 na 603 v roce 2005). Vývoj zastoupení jednotlivých diagnóz byl v průběhu let celkem stacionární (graf 1 ukazuje vývoj zastoupení DLBCL, FL, MALT, MCL a SLL). Nejčastějším typem lymfomu byl difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL) s 45% (n=1596), v tom je zahrnut primární mediastinální velkobuněčný lymfom B řady (PMBCL) s 2,3% (n=82). Na druhém místě je FL s 19% (n=669) a dále lymfom z marginální zóny (MZL) s 6,9% (n=243). Do MZL zahrnujeme extranodální MZL typu MALT (mucosa associated tissue) s 5,5%, nodální MZL (NMZL) s 0,5% (n=19) a splenický MZL (SMZL) s 0,7% (n=23). Lymfom z plášťových buněk (MCL) tvoří 6,5% (n=230), malobuněčný lymfom (SLL) 4,7% (n=165). Z T lymfomů byly nejčastěji zachyceny anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) s 2,3% (n=81), periferní T lymfom blíže nespecifikovaný (PTL) s 2,2% (n=79). Jako blíže neurčený B lymfom bylo hodnoceno 5,2% nemocných (n=175) a jako blíže neurčený T lymfom bylo hodnoceno 1,0% (n=35). Jednotlivé typy lymfomů přehledně zahrnuje tabulka 1 a rovněž udává srovnání distribuce u vybraných typů s mezinárodní analýzou¹⁴. Věkový medián nemocných byl 60 let (16-94), poměr mužů a žen byl vyrovnaný (1,1:1), v jednotlivých podtypech lymfomů však byly zaznamenány rozdíly. Nejmladší nemocní byli ve skupině PMBCL a Burkittova lymfomu (BL) s věkovým mediánem 33 a 42 let, nejstarší ve skupině MCL a SLL s mediánem 65 let. Nejvýraznější převaha mužů byla ve skupině MCL (2,1:1), nejvýraznější převaha žen byla ve skupině MALT (1,4:1).



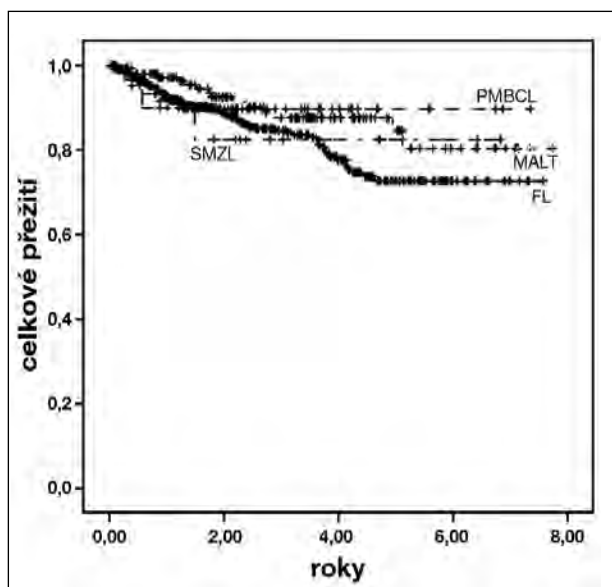
Graf 1: Podíl nejčastějších diagnóz na celkovém počtu pacientů v registru NHL v letech 1999 - 2006

Tabulka 1: Zastoupení jednotlivých typů lymfomů, věkový medián, procentuální zastoupení mužů. Srovnání s distribucí lymfomů ve studii ILSG (International Lymphoma Study Group) (podle citace 14)

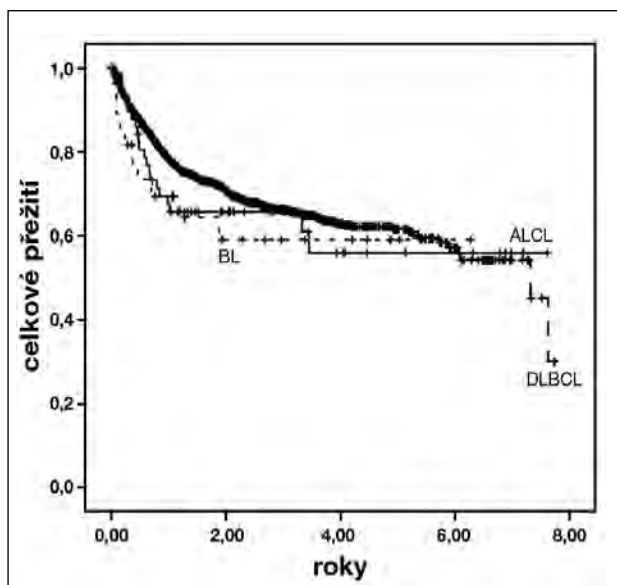
DG	n	% z celk. počtu NHL	muži (%)	medián věku	Zastoupení v analýze ILSG ¹⁴
DLBCL celkem	1596	45,4%	52,8%	61	33,0%
DLBCL	1514	43,0%	53,0%	62	30,6%
PMBCL	82	2,3%	47,6%	33	2,4%
FL celkem	669	19,0%	45,3%	56	22,1%
MCL	230	6,5%	67,4%	65	6,0%
MALT	201	5,7%	42,8%	61	7,6%
NMZL	19	0,5%	42,1%	63	1,8%
SMZL	23	0,7%	39,1%	59	<1%
SLL	165	4,7%	64,8%	65	6,7%
BL	34	1,0%	58,8%	42	<1%
LPL	20	0,6%	65,0%	60	1,2%
AILT	16	0,5%	68,8%	60	1,2%
ALCL	81	2,3%	54,3%	56	2,4%
PTL	79	2,2%	62,0%	59	3,7%
T-NHL neurč.	35	1,0%	57,1%	56	-
B-NHL neurč.	175	5,0%	50,3%	64	-
Jiné Dg.	175	5,0%	61,7%	59	-
celkem	3518	100,0%	53,0%	60	

Pravděpodobnost přežití podle typu diagnózy.

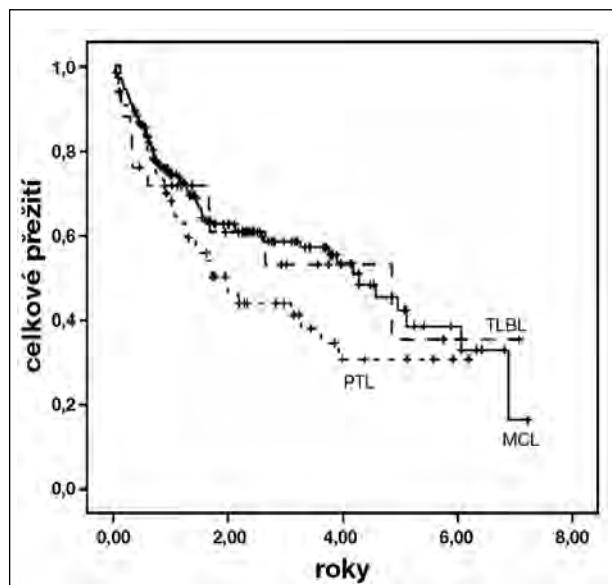
Z pohledu přežití bylo hodnoceno celkem 2546 nemocných s mediánem sledování žijících nemocných 27 měsíců. Při srovnání B a T lymfomů byla pravděpodobnost OS ve 3 letech 72% pro B-NHL a 53% pro T-NHL, pravděpodobnost PFS byla 54% proti 41%. Při srovnání přežití nemocných s nejčastějšími diagnózami bylo 3leté celkové přežití (OS) u PMBCL 89,7%, MALT 87,6%, FL 84,6%, SMZL 82,5% (graf 2A), SLL 67,9%, DLBCL 66,2%, ALCL



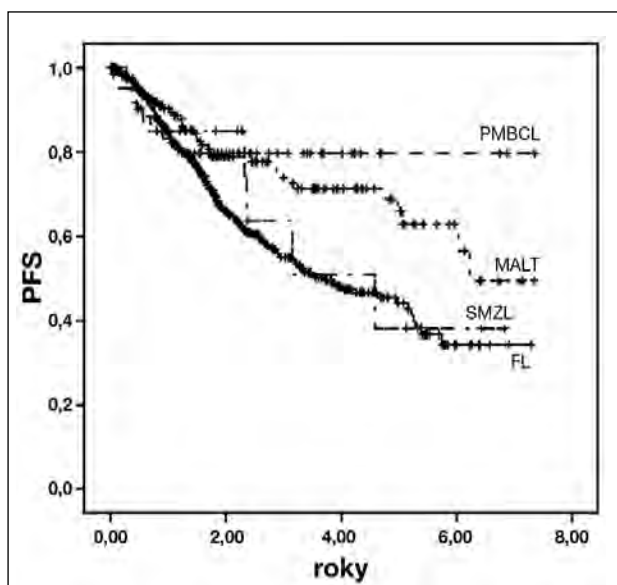
Graf 2. Celkové přežití (OS) u nemocných s MPBCL, MALT, FL a SMZL (2A), DLBCL, ALCL, BL (2B), : MCL, PTL, T-LBL (2C), 2A: MPBCL, MALT, FL a SMZL



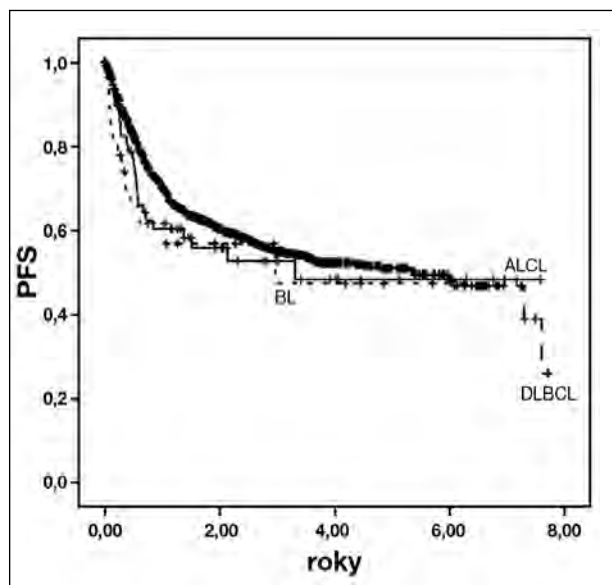
2B: DLBCL, ALCL, BL



2C: MCL, PTL, T-LBL



Graf 3: přežití bez progresse (PFS) u nemocných s MPBCL, MALT, FL a SMZL (3A), DLBCL, ALCL, BL (3B); MCL, PTL, T-LBL (3C), 3A: MPBCL, MALT, FL a SMZL



3B: DLBCL, ALCL, BL

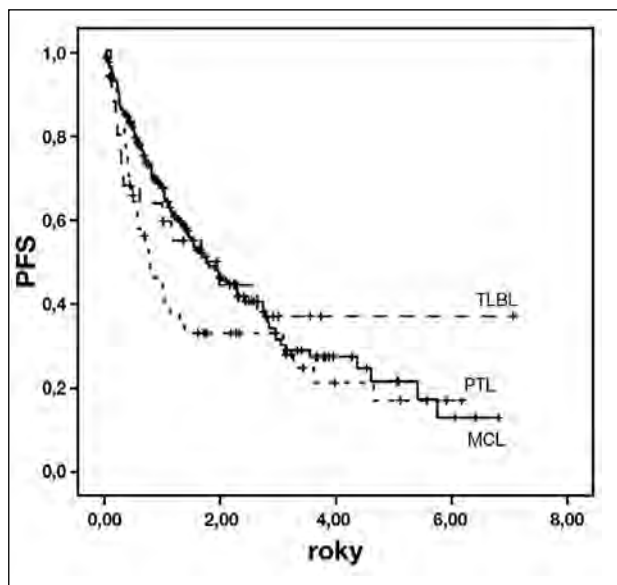
65,6%, BL 59,0% (graf 2B), MCL 58,5%, T-LB 53,1%, PTL 44,0% (graf 2C). Pravděpodobnost přežití do progresse (PFS) byla u PMBCL 79,6%, MALT 75,1%, FL 55,0%, SMZL 63,7% (graf 3A), SLL 41,9%, DLBCL 54,9%, ALCL 53,5%, BL 47,4% (graf 3B), MCL 31,5%, T-LB 37,0%, PTL 33,0% (graf 3C). Přehledně ukazuje celkové přežití a přežití bez známek progresse tabulka 2 a grafy 2 (OS) a 3 (PFS).

Vzhledem k velkému počtu nemocných ve skupině DLBCL a dostatečné době sledování pro tento typ lymfomu byla provedena analýza rozšířená o některé parametry.

Difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL).

Zařazeni byli nemocní, kteří byli léčeni pro diagnózu

DLBCL v letech 1999 až 2005 režimem s antracyklinovým antibiotikem (tabulka 3). Celkem se jednalo o 1008 nemocných (949 s DLBCL a 59 s PMBCL). Věkový medián byl 57 let (16-87), poměr mužů a žen 1,2:1. V pokročilém klinickém stádiu bylo diagnostikováno 542 nemocných (53,8%), vyšší hodnotu LDH mělo 530 nemocných (53,8%), podle mezinárodního prognostického indexu (IPI) mělo nízké, středně nízké, středně vysoké a vysoké riziko 35,0%, 23,8%, 18,8% a 18,4% nemocných (grafy 4A a 4B). Nejčastějším režimem byl CHOP v 81,8% případů, jiný antracyklinový režim byl použit u 8,1% nemocných a u 10,0% byla použita intenzifikovaná indukce s eskalací dávek v režimu CHOP (mega-CHOP). V rámci primoterapie byl u 34,2% nemocných použit rituximab a u 12,1% nemocných konsolidace vysokodávkovanou chemoterapií (HDT) s autologní trans-



3C: MCL, PTL, T-LBL

plantací krvetvorných buněk. Tyto faktory byly hodnoceny i jako proměnné při jednofaktorové i vícefaktorové analýze. Medián sledování žijících nemocných byl 29 měsíců. Pro celkové přežití (zde udávané ve 3 letech) se v rámci jednofaktorové analýzy ukázaly jako významné diagnóza (71% pro DLBCL vs 91% PMBCL, $p<0,005$), věk (79% pro ≤ 60 let a 62% pro >60 let, $p<0,001$), hladina LDH (87% pro LDH v normě a 59% pro LDH nad normu, $p<0,001$), klinické stádium (81% pro časné tj. I a II vs 58% pro pokročilé tj III a IV, $p<0,001$), PS dle WHO (pro PS 0-1 80% vs 54% pro $PS \geq 2$), IPI riziko (94% pro nízké vs 79% pro středně nízké vs 60% pro středně vysoké vs 41% pro vysoké, $p<0,001$) a použití rituximabu v terapii (81% pro skupinu léčenou rituximabem proti 68% pro skupinu léčenou bez rituximabu, $p<0,001$). Pro pravděpodobnost přežití bez progresu (zde udávané ve 3 letech) se v rámci jednofaktorové analýzy se ukázaly jako významné diagnóza (65% pro DLBCL vs 82% PMBCL, $p<0,01$), věk (69% pro ≤ 60 let a 49% pro >60 let, $p<0,001$), hladina LDH (75% pro LDH v normě a 49% pro LDH nad normu, $p<0,001$), klinické stádium (73% pro časné tj. I a II vs 44% pro pokročilé tj III a IV, $p<0,001$), PS dle WHO (pro PS 0-1 67% vs 45% pro $PS \geq 2$), IPI riziko (82% pro nízké vs 67% pro středně nízké vs 40% pro středně vysoké vs 37% pro vysoké, $p<0,001$), použití rituximabu v terapii (71% pro skupinu léčenou rituximabem proti 56% pro skupinu léčenou bez rituximabu, $p<0,001$). Zařazením rituximabu se tedy pravděpodobnost celkového přežití zvýšila relativně o 19% a přežití bez známek progresu o 27% proti skupině léčené jen chemoterapií (za základ je bráno přežití nemocných léčených chemoterapií) (grafy 4C a 4D). Významným faktorem bylo rovněž období léčby, nemocní léčení v letech 2004 a 2005 (medián doby sledování = 21 měsíců) měli signifikantně lepší OS i PFS proti nemocným léčeným v letech 1999 a 2000 (grafy 4E a 4F), pro OS: 75% proti 66% ($p=0,03$) a pro PFS 68% proti 53% ($p=0,01$). Přestože v letech 2004 a 2005 bylo léčeno rituximabem pouze 74% nemocných měla skupina nemoc-

Tabulka 2: Celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) ve 3 letech podle jednotlivých typů lymfomů

typ lymfomu	OS (%)	PFS (%)
B-NHL	72,0	54,0
T-NHL	53,0	41,0
DLBCL	66,2	54,9
PMBCL	89,7	79,6
BL	59,0	47,4
FL	84,6	55,0
MALT	87,6	75,1
MCL	58,5	31,5
SLL	67,9	41,9
SMZL	82,5	63,7
ALCL	65,6	53,5
T-LB	53,1	37,0
PTL	44,0	33,0

ných diagnostikovaných v tomto období o 14% lepší relativní pravděpodobnost celkového přežití a o 28% přežití bez progresu ve srovnání s nemocnými léčenými jen chemoterapií (za základ je bráno přežití nemocných léčených v letech 1999 a 2000). Ve vícefaktorové analýze při zařazení všech faktorů kromě IPI se pro OS i PFS ukázaly jako významné věk, LDH, KS, PS dle WHO, konsolidace HDT s ASCT a použití rituximabu ($p=0,001$), nevýznamná byla diagnóza (PMBCL vs DLBCL) a rok léčby. Při zařazení IPI a vynechání věku, LDH, KS a PS WHO se ukázaly jako významné IPI ($p=0,001$), rituximab a ASCT ($p=0,005$), a nevýznamná byla diagnóza a rok léčby.

Grafy 4 ukazují prognostický význam některých veličin a tabulka 4 shrnuje jednofaktorovou analýzu a tabulka 5 multifaktorovou analýzu.

Diskuse

Předkládaná práce ve stručnosti shrnuje distribuci podtypů NHL a základní charakteristiky přežití. Jedná se o prvou, i když vzhledem k rozsahu souhrnné publikace stále předběžnou analýzu popisující situaci v České republice. Základním problémem dat získávaných z populačních registrů je absence byť formální kontroly shromažďovaných údajů a diskrepance mezi Mezinárodní klasifikací nemocí, užívanou Národním onkologickým registrem, a klasifikací lymfoproliferativních onemocnění dle WHO9. Z dat získaných z přehledu zpracovávaného Národním onkologickým registrem a UZIS vyplývá, že incidence NHL byla v roce 2003 11,1 na 100.000 obyvatel pro muže a 10,6 pro ženy. Při srovnání s údaji z ostatních evropských zemí za rok 2002³ vyplývá, že pro ČR je uváděna incidence 10,2 resp. 8,2 pro muže resp. pro ženy. Nejnižší incidence je v Evropě udávána v Řecku 5,5 resp. 3,9, ve srovnatelném Slovensku to je 9,2 resp. 6,8, Rakousku 14,8 resp. 9,8. Nejvyšší incidence je uváděna pro Francii (16,8 resp. 9,8) a Itálii (17,0 resp. 10,9). Pro USA je uváděna dle téhož zdroje³ souhrnná incidence v roce 2002 16,9 na 100.000 obyvatel. Je otázkou, zda tak velké rozdíly v incidenci jsou skutečným odrazem reality nebo zda se jedná o metodologické problémy.

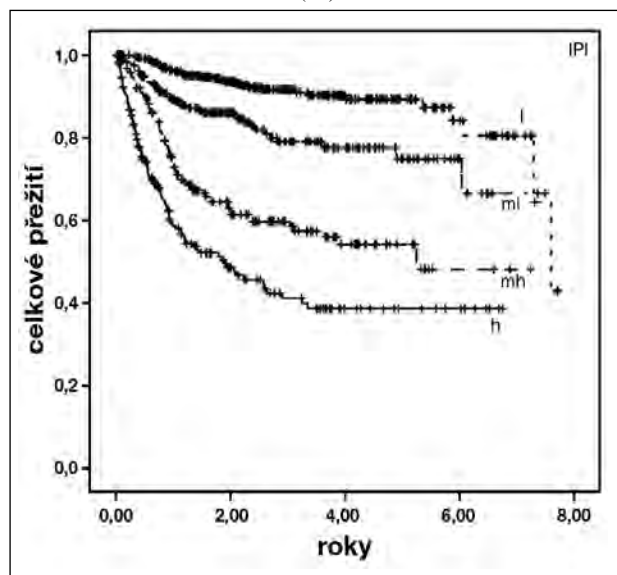
Založení registru v rámci činnosti CLSG bylo logickým krokem, jehož hlavním cílem bylo zmapovat nikoli incidenci (nejedná se o populační registr), ale distribuci jedno-

původní práce

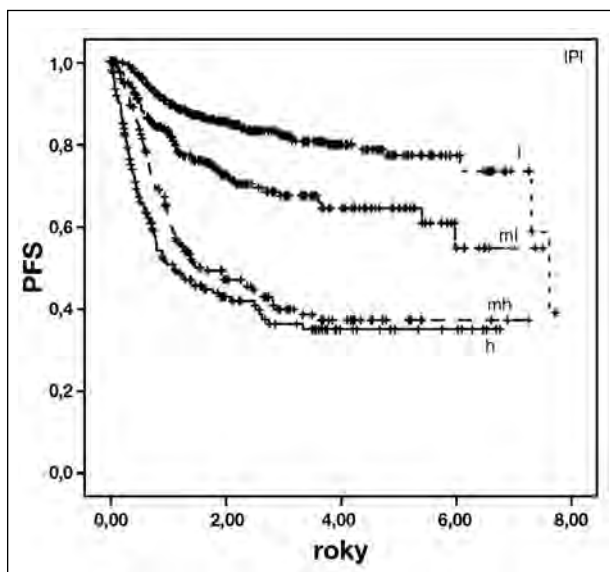
Tabulka 3: Soubor nemocných s DLBCL léčených v letech 1999 až 2005 chemoterapií s antracyklinovými antibiotiky

	DLBCL		PMBCL		celkem	
n	949	(94,1%)	59	(5,9%)	1008	
věk (median; min – max)	59	(16 - 87)	33	(18 – 74)	57	(16 – 87)
pohlaví (muži/ženy)	527 / 422	(1,25)	27 / 32	(0,84)	554 / 454	(1,22)
median sledování u žijících	2,41 roku	(879d.)	2,23 roku	(814,5d.)	2,4 roku	(875d.)
žije	701	73,9%	54	91,5%	755	74,9%
zemřelo	248	26,1%	5	8,5%	253	25,1%
klinické stadium:						
I	175	18,4%	6	10,2%	181	18%
II	260	27,4%	22	37,3%	282	28%
III	154	16,2%	6	10,2%	160	15,9%
IV	357	37,6%	25	42,4%	382	37,9%
Nevyplněno	3	0,3%	-	-	3	0,3%
lokalizované (I nebo II)	435	45,8%	28	47,5%	463	45,9%
pokročilé (III nebo IV)	511	53,8%	31	52,5%	542	53,8%
LDH:						
Normální hodnota	441	46,5%	10	16,9%	451	44,7%
Nadhraniční hodnota	482	50,8%	48	81,4%	530	52,6%
Neznámé	26	2,7%	1	1,7%	27	2,7%
IPI:						
Nízké riziko	328	34,6%	25	42,4%	353	35,0%
Středně nízké riziko	225	23,7%	15	25,4%	240	23,8%
Středně vysoké riziko	181	19,1%	9	15,3%	190	18,8%
Vysoké riziko	176	18,5%	9	15,3%	185	18,4%
Neznámé	38	4,0%	1	1,7%	39	3,9%
Nevyplněné	1	0,1%	-	0,0%	1	0,1%
Léčba první linie:						
antracykliny jiné	80	8,4%	2	3,4%	82	8,1%
CHOP	791	83,4%	34	57,6%	825	81,8%
megaCHOP	78	8,2%	23	39,0%	101	10,0%
Rituximab	308	32,5%	37	62,7%	345	34,2%
ASCT	102	10,7%	20	33,9%	122	12,1%

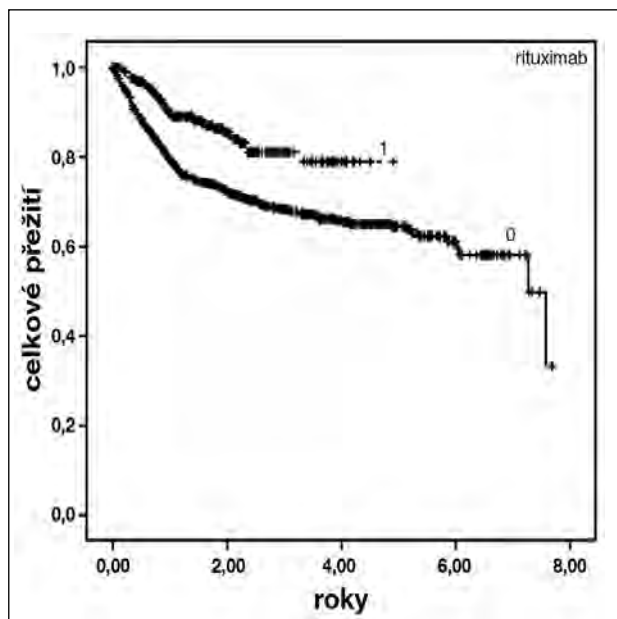
Graf 4: Prognostický význam pro celkové přežití (OS) a přežití bez známek progresu (PFS): OS dle IPI (4A), PFS dle IPI (4B), OS dle použití rituximabu (4C), PFS dle použití rituximabu (4D), OS u nemocných léčených v letech 1999-2000 vs 2004-2005 (4E), PFS u nemocných léčených v letech 1999-2000 vs 2004-2005 (4F)



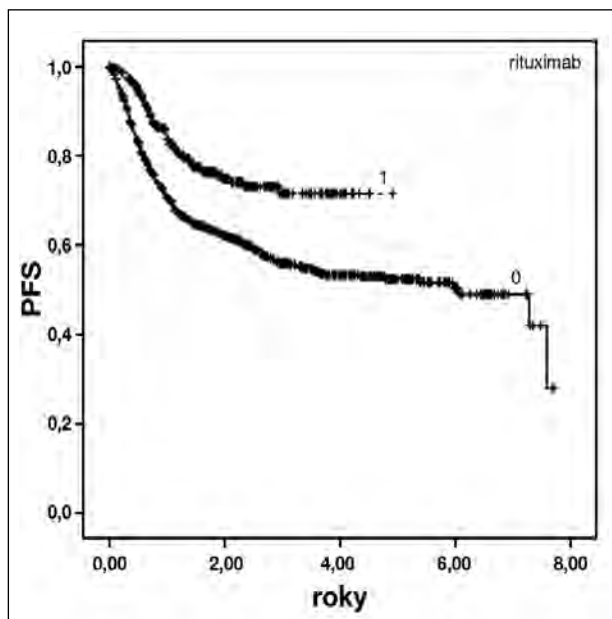
Graf 4A: Celkové přežití dle rizika podle IPI (l = nízké riziko, ml = středně nízké riziko, mh = středně vysoké riziko, h = vysoké riziko)



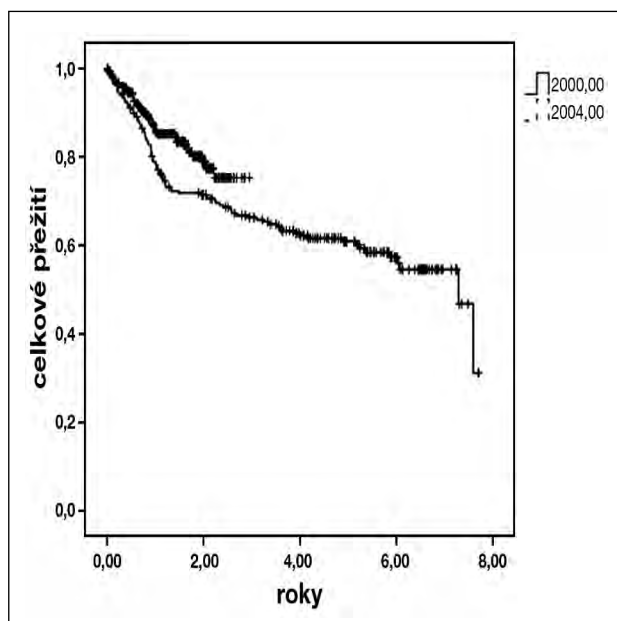
Graf 4B: Přežití bez známek progresu (PFS) dle rizika podle IPI (l = nízké riziko, ml = středně nízké riziko, mh = středně vysoké riziko, h = vysoké riziko)



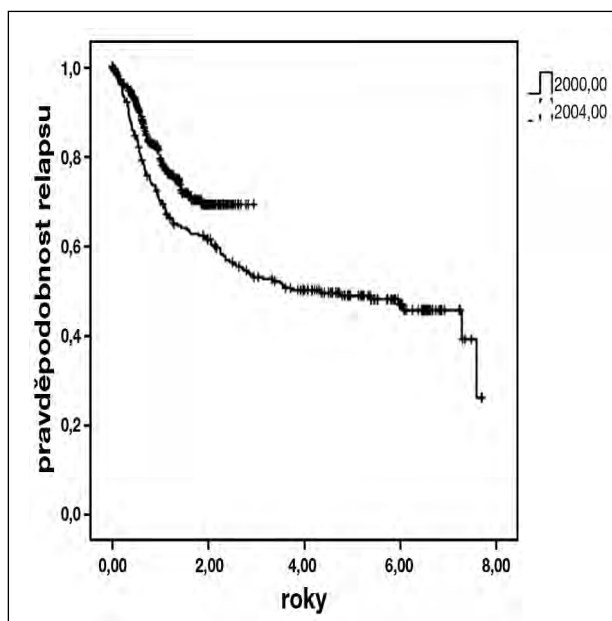
Graf 4C: Celkové přežití podle toho, zda nemocný byl léčen rituximabem (1) nebo ne (0)



Graf 4D: Přežití bez známek progresu (PFS) podle toho, zda nemocný byl léčen rituximabem (1) nebo ne (0)



Graf 4E: Celkové přežití podle roku diagnózy: 1999-2000 (2000.00) vs 2004-2005 (2004.00)



Graf 4F: Přežití bez známek progresu (PFS) podle roku diagnózy: 1999-2000 (2000.00) vs 2004-2005 (2004.00)

tlivých typů lymfomů, zjistit základní trendy v léčbě, základní prognostickou stratifikaci, přežití nemocných a také umožnit podrobněji analyzovat i některé vzácnější jednotky. Pokud bychom vzali za směrodatný odhad incidence z dat NOR lze říci, že při předpokládané incidenci v současné době mezi 11 a 12 na 100.000 obyvatel je registrováno v databázi ročně více než 50% nových případů diagnostikovaných v ČR.

Zásadním bodem pro jakoukoli analýzu je správná patologická diagnostika, vzhledem k obtížnosti této problematiky obzvláště v oblasti lymfomů je jednoznačně doporučeno, aby bylo prováděno referenční čtení. Toto bylo provedeno

u více než 70% případů. Výsledky distribuce ukázaly, stejně jako v dalších analýzách, že nejčastějším typem lymfomu je DLBCL, na dalších místech je FL, MZL, MCL, SLL a další. Srovnání s mezinárodní analýzou¹⁴, ale i dalšími analýzami¹⁵, ukazují, že v ČR je vyšší zastoupení DLBCL (45%) a nižší zastoupení FL a některých dalších lymfomů, např. T typu (PTL) (tabulka 6). Příčina tohoto pozorování není zcela jasná. Trend v zastoupení jednotlivých typů lymfomů v průběhu let je prakticky identický. Jedno možné vysvětlení může spočívat v tom, že do registru přispívají zejména větší pracoviště, kde může docházet na základě referování nemocných s agresivnějšími formami lymfomů

Tabulka 4: Analýza prognostických faktorů ovlivňujících přežití u nemocných s DLBCL

faktor	OS (% ve 3 letech)	PFS (% ve 3 letech)
Diagnóza: DLBCL	71	65
PBMCL	91	82
<i>p</i>	<0,005	<0,001
Věk: ≤ 60	79	69
> 60	62	49
<i>p</i>	<0,001	<0,001
LDH: ≤ norma	87	75
> norma	59	49
<i>p</i>	<0,001	<0,001
KS: časné (I a II)	81	73
pokročilé (III a IV)	58	44
<i>p</i>	<0,001	<0,001
PS dle WHO 0-1	80%	67%
≥2	54%	45%
<i>p</i>	<0,001	<0,001
IPI riziko: nízké	94	82
středně nízké	79	67
středně vysoké	60	40
vysoké	41	37
<i>p</i>	<0,001	<0,001
Rituximab: ano	81	71
ne	68	56
<i>p</i>	<0,001	<0,001
Období: 2004-2005	75	68
1999-2000	66	53
<i>p</i>	<0,03	<0,01

k jejich koncentraci ve srovnání s indolentními formami jako je např. FL. Druhou možností je nadhodnocení nějaké jednotky pathology, nicméně předběžná analýza ukazuje, že se jedná o jev společný většině patologických center a to se setrvalou tendencí, což činí tuto možnost méně pravděpodobnou. Další možností je, že tato distribuce odráží skutečný stav v ČR. Již výše bylo uvedeno pozorování vysoce rozdílné incidence NHL v rámci Evropy³. Nadto je popsán poměrně výrazný rozdíl v distribuci lymfomů v závislosti na různých geografických oblastech světa¹⁶. Pokud srovnáme zastoupení FL např. v Lyonu, Londýně, Würzburgu, Locarnu a v Omaze, pohybuje se od 11% do 32%. Zastoupení FL v našem souboru se blíží zastoupení v Lyonu a Würzburgu. Zastoupení DLBCL je však v našem souboru vyšší než ve všech zmíněných oblastech (viz tab. 6).

WHO klasifikace nedělí lymfomy podle stupně malignity, nebo agresivity do několika skupin. Nicméně z praktického pohledu je jistě užitečné znát jaký průběh má křivka přežití konkrétní klinickopatologické jednotky. Z analýzy celkového přežití nemocných s jednotlivými typy lymfomů (tam, kde to bylo možné z pohledu počtu nemocných a dostupnosti dat) vyplývá, že je lze rozdělit podle pravděpodobnosti přežití do 3 skupin. Nejlepší prognózu celkového přežití mají nemocní s FL, PMBCL, MALT a SMZL (pravděpodobnost přežití ve 3 letech nad 80%), středně dobrou prognózu nemocní s DLBCL, BL, ALCL (pravděpodobnost OS kolem 60%) a nejhorší prognózu PTL, MCL a T-LBL s pravděpodobností OS od 40 do 60%, ale s trvajícím poklesem. Tato distribuce odpovídá křivkám publikovaným pro tyto skupiny^{14,15}, zdá se, že však pravděpo-

Tabulka 5: Multifaktorová analýza prognostických faktorů ovlivňujících přežití u nemocných s DLBCL

1. analýza	OS	PFS	2. analýza	OS	PFS
diagnóza	nesignifik.	nesignifik.	diagnóza	nesignifik.	nesignifik.
věk	p=0,001	p=0,001	IPI	p=0,001	p=0,001
LDH	p=0,001	p=0,001	rituximab	p=0,005	p=0,005
KS	p=0,001	p=0,001	ASCT	p=0,005	p=0,005
PS WHO	p=0,001	p=0,001	rok	nesignifik.	nesignifik.
rituximab	p=0,001	p=0,001			
ASCT	p=0,001	p=0,001			
rok	nesignifik.	nesignifik.			

Tabulka 6: Srovnání distribuce hlavních subtypů non-Hodgkinových lymfomů (NHL) ze studie ILSG (citace 16) a současné analýzy (CLSG)

	Omaha (n=200)	Vancouver (n=200)	London (n=119)	Lyon (n=192)	Locarno (n=79)	CLSG (n=3518)
Diagnóza						
SLL	7%	1%	8%	8%	5%	5%
MCL	7%	7%	7%	7%	14%	7%
FL	32%	31%	28%	17%	11%	19%
MALT	6%	7%	3%	13%	9%	6%
DLBCL	28%	29%	27%	25%	36%	43%
PMBCL	0%	2%	2%	4%	9%	2%
PTL	3%	1%	8%	4%	6%	2%
ALCL	2%	3%	2%	3%	0%	2%

dobnost OS je vyšší. Nemocní s ALCL mají v naší sestavě pravděpodobnost OS stejnou jako např. DLBCL, což je rozdíl proti ILSG (International Lymphoma Study Group). Předpokládáme, že to může být způsobeno společnou analýzou ALCL ALK negativního a ALCL ALK pozitivního podtypu, které mají jinak výrazně odlišnou prognózu¹⁷. Na druhé straně nemocní s PMBCL patřili do skupiny s velmi dobrou prognózou na rozdíl od studie ILSG¹⁴, a potvrzuje tak i další pozorování¹⁸.

Vzhledem k velkému počtu nemocných s DLBCL a relativně dostatečné době sledování jsme provedli podrobnější analýzu této skupiny. Podle očekávání jsme potvrdili významnost již standardně používaných prognostických parametrů, zejména IPI. Při srovnání OS u nemocných s jednotlivými typy rizika lze konstatovat, že námi pozorovaná pravděpodobnost přežití ve 3 letech byla ve všech skupinách vyšší než ve starších publikovaných sestavách, jak původního souboru, na němž byla založena tvorba mezinárodního prognostického indexu¹⁰, tak ještě výrazněji ve srovnání s údaji z holandského populačního registru¹⁹. Za významné pozorování lze označit rozdíl v přežití nemocných léčených imunochemoterapií (rituximab + chemoterapie) proti samotné chemoterapii. V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že právě zařazení rituximabu do léčby DLBCL vede k signifikantnímu zlepšení jak OS tak PFS^{20,21}. Naše předběžná analýza je po analýze v Britské Kolumbii²² druhou, která potvrzuje toto zlepšení na neselektované populaci nemocných léčených rituximabem a chemoterapií. V naší sestavě nebyl nikdo v letech 1999 a 2000 léčen v rámci indukční léčby rituximabem, v roce 2004 to bylo 60% nemocných, v roce 2005 90% nemocných.

Význam registrové analýzy spočívá v několika úrovních. Za prvé se jedná o prvou analýzu populace nemocných

s NHL v ČR. Lze konstatovat, že distribuce odpovídá variacím přítomným v různých geografických oblastech, jediným rozdílem je vyšší výskyt DLBCL. Dále jsme pozorovali poměrně zřetelnou distribuci do několika skupin s různou prognózou. Ve skupině s DLBCL jsme demonstrovali význam zařazení rituximabu do léčby nemocných s tímto typem lymfomu, což se projevilo jednak při srovnání nemocných léčených chemoterapií a imunochemote-

rapii, ale i v signifikantním zlepšení přežití při srovnání léčby v letech, které od sebe byly vzdáleny jen tři roky. Ukazuje se tak význam budování registru a jeho analýza nejen z důvodů a vědeckých, ale při správném použití mohou takto získaná data sehrát velký význam při tvorbě zdravotnické politiky.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR: NR 8231/3.

Literatura

- Bray I, Brennan P, Boffetta P. Recent trends and future projections of lymphoid neoplasms—a Bayesian age-period-cohort analysis. *Cancer Causes Control*. 2001;12:813-820.
- Olsen JH. Epidemiology. In: Degos L, Linch D, Lowenberg B, eds. *Malignant Hematology*. London: Mark Dunitz; 1999:1-22.
- UK Non-Hodgkin lymphoma incidence statistics. <http://info.cancer-researchuk.org/cancerstats/types/nhl/incidence/>. 2007.
- Edwards BK, Howe HL, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*. 2002;94:2766-2792.
- Cancer Incidence 1999 in Czech Republic. UZIS CR, NOR CR; 2001.
- Cancer Incidence 2003 in the Czech Republic. Praha: UZIS, NOR CR; 2006.
- Geryk E, Kolcova V, Zacek V. Trendy počtu onkologicky nemocných v České republice. Brno: NOR, MOU; 2000.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]. *Blood*. 1994;84:1361-1392.
- World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press; 2001.
- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR et al. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkins Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 2004;104:1258-1265.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:1244.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007.
- Chan WC, Armitage JO, Gascoyne R et al. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89:3909-3918.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16:2780-2795.
- Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol*. 1998;9:717-720.
- Gascoyne RD, Aoun P, Wu D et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1999;93:3913-3921.
- Savage KJ, Al Rajhi N, Voss N et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol*. 2006;17:123-130.
- Hermans J, Krol AD, van Groningen K et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood*. 1995;86:1460-1463.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-242.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg 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;7:379-391.
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005;23:5027-5033.

Korespondenční adresa:

Doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.,
I.interní klinika VFN a I.LF UK Praha,
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2,
trneny@cesnet.cz

Došlo / Submitted: 7. 2. 2007

Přijato / Accepted: 4. 6. 2007

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 zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.