

STANOVENÍ VYBRANÝCH PROGNOTICKÝCH FAKTORŮ U NEMOCNÝCH S NON-HODGKINSKÝMI LYMFOMY

ASSESSMENT OF SELECTED PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

PAPAJÍK T., VONDRÁKOVÁ J., RAIDA L., URBANOVÁ R., FABER E., HUBÁČEK J., HECZKO M., SULOVSKÁ L., KRIEHOVÁ E., JAROŠOVÁ M. A INDRÁK K.

HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN OLMOUC

Souhrn: *Východiska:* Non-hodgkinské lymfomy (NHL) představují heterogenní skupinu nádorů, které charakterizuje značná rozdílnost chování uvnitř jednotlivých histologických kategorií. Možnosti léčby těchto chorob jsou dnes velmi široké. Výběr odpovídajícího druhu a intenzity terapie na základě stanoveného individuálního rizika výrazně ovlivňuje nejen prognózu nemocných, ale také kvalitu života v průběhu léčby a po ní. *Typ studie a soubor:* V souboru 123 nemocných s různými histologickými subtypy NHL byl retrospektivně zhodnocen přínos vybraných prognostických parametrů - hladiny laktát-dehydrogenázy (LDH), hodnoty β_2 -mikroglobulinu (β_2M), sérové tymidinkinázy (s-TK) a mezinárodní prognostického indexu (IPI) k stratifikaci léčebného přístupu u těchto chorob. Data byla statisticky analyzována za použití Pearsonova korelačního testu, párového T-testu a chí - kvadrát testu. *Metody a výsledky:* Byl potvrzen statisticky silný vztah hodnot β_2M , s-TK a kategorií IPI k počtu dosažených léčebných odpovědí. V souboru nemocných s IPI 2 hladina $\beta_2M \geq 3,0$ mg/l zřetelně odlišila skupinu rizikových nemocných dosahujících jen omezeného počtu léčebných odpovědí. Index LDH a β_2M nepřinesl novou podstatnou informaci ve srovnání s kombinací výpovědních hodnot IPI a β_2M . Ve skupině níže maligních lymfomů byla potvrzena aplikovatelnost IPI, i když jen menší část nemocných spadala do vyšších rizikových kategorií. *Závěry:* Autoři potvrdili nutnost prognostické stratifikace nemocných s NHL ve vztahu k zamýšlenému typu a intenzitě léčebného postupu. Za základní, snadno dosažitelné a univerzální prognostické ukazatele považují hodnoty IPI, β_2M a s-TK.

Klíčová slova: Non-hodgkinské lymfomy – prognostické faktory – mezinárodní prognostický index – β_2 -mikroglobulin – sérová tymidinkináza.

Summary: *Backgrounds:* Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) represent a heterogeneous group of neoplasms which are characterized by substantial difference of their course even within each histological category. Today we have very broad therapeutic potential. A choice of appropriate kind and intensity of therapy based on individual risk decision markedly affect not only a patient's prognosis but also a quality of life during therapy and after it. *Design and Subjects:* Importance of selected prognostic factors – serum lactate dehydrogenase (LDH), β_2 -microglobuline (β_2M), serum thymidin-kinase (s-TK) and International prognostic index (IPI) to the stratification of therapeutic approach was retrospectively evaluated in the group of 123 patients with different histological subtypes of NHL. Data were statistically analyzed by Pearson's correlation test, matched T-test and chi-square test. *Methods and results:* Significant correlation between β_2M , s-TK values, IPI categories and response to therapy was confirmed. $\beta_2M \geq 3,0$ mg/l in the group of patients with IPI 2 clearly differentiated high-risk individuals with low number of therapeutic responses. LDH and β_2M index did not provide any new substantial information in comparison with IPI and β_2M . An applicability of IPI in a group of low-grade NHL was also confirmed but relatively small number of patients were classified as high-risk according to IPI. *Conclusions:* Authors confirmed requirement of prognostic stratification of NHL patients in connection with type and intensity of therapy. IPI, β_2M and s-TK values can be considered as basic, easy available and universal prognostic factors.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma – prognostic factors – International prognostic index – β_2 -microglobulin – serum thymidin-kinase

Úvod.

Non-hodgkinské lymfomy (NHL) představují velmi nesoudnou skupinu nádorových onemocnění vycházejících z B a T lymfocytů. Vedle variability různých histologických skupin daných původem nádorového klonu existuje také individuální různorodost chování lymfomů uvnitř stejné histopatologické kategorie. Je proto nezbytné určit individuální prognózu vývoje lymfomu a podle ní rozhodnout o způsobu léčby NHL (1,6,13). Současné terapeutické možnosti sahají od pouhé radioterapie a monoterapie cytostatikem, přes moderní kombinovanou chemoterapii a imunoterapii až k vysoce dávkované chemoterapii s podporou autologních kmenových buněk a k alogenním transplantacím. Výběr odpovídajícího druhu a intenzity terapie na základě stanoveného individuálního rizi-

ka výrazně ovlivňuje nejen prognózu nemocných, ale také kvalitu života v průběhu léčby a po ní (6).

Existuje mnoho prognostických ukazatelů s různou výpovědní hodnotou. Zlatým standardem se mezi nimi stal Mezinárodní prognostický index (IPI), původně určený k stratifikaci rizika u nemocných s agresivními lymfomy (5,6,12). Brzy se však ukázalo, že jeho dobrá výpovědní hodnota není omezena jen na tuto skupinu lymfomů, ale že se může stát jakýmsi základním prognostickým ukazatelem platným pro všechny druhy lymfomů (3,9,11). Na druhé straně ovšem platí, že tento index lze v jeho prognostických předpovědích doplnit některými dalšími neinvazivními a snadno dostupnými parametry - například hladinou β_2 -mikroglobulinu (β_2M), sérové tymidinkinázy (s-TK) či inde-
xem laktát-dehydrogenázy (LDH) a β_2M (4,7,8,10,14).

V této práci jsme si vytkli za cíl aplikovat IPI na soubor nemocných s lymfoidními malignitami všech histologických subtypů dispenzarizovanými na naší klinice a doplnit jej o vyšetření $\beta 2M$ a s-TK se zhodnocením jejich výpovědní hodnoty ve vztahu k dosažení léčebné odpovědi.

Soubor nemocných a metody

Analyzovaný soubor tvořilo 123 nemocných s NHL dispenzarizovaných na Hemato-onkologické klinice LF UP a FN Olomouc v letech 1995-1998. Medián věku souboru byl 55 let (18 až 87 roků), poměr mužů k ženám byl 1:1,3. 33 nemocných mělo diagnózu mantle cell lymfomu (MCL), 32 nemocných pak diagnózu agresivního NHL (difúzní velkobuněčný - DLCL a lymfoblastický - LB - lymfom), 31 pacientů trpělo lymfomem z folikulárních center (FL), ostatní indolentní lymfomy byly zastoupeny 16 případy (LGL), nejmenší skupina T-buněčných lymfomů (T-NHL) čítala 11 jedinců. Ve stádiu I dle klasifikace přijaté v Ann Arbor se při diagnóze nacházelo 13 nemocných (10 %), ve stádiu II 20 pacientů (16 %), ve stádiu III 18 jedinců (15 %) a ve stádiu IV 72 pacientů (59 %).

U nemocných byly hodnoceny následující parametry - hladina laktát-dehydrogenázy ($\mu\text{kat/l}$), hodnota β_2 -mikroglobulinu (mg/l), hodnota sérové tymidinkinázy (U/l), hodnota mezinárodního prognostického indexu (IPI) a odpověď na chemoterapii dle zvyklých kritérií (kompletní remise - CR, partiální remise - PR, bez odpovědi na terapii či progresse choroby na terapii - NR). Strukturu IPI a jeho výpočet zde neuvádíme, neboť je dostatečně známa.

Data byla statisticky analyzována za použití Pearsonova korelačního testu, párového T-testu a chí - kvadrát testu.

Výsledky

36 nemocných mělo hodnotu IPI 0 a 1, 32 nemocní pak hodnotu 2, 21 nemocný hodnotu 3 a 34 pacienti hodnotu 4 a 5.

U 112 nemocných souboru byl před léčbou vyšetřena hladina $\beta 2M$, její medián byl 3,3 mg/l (1,2 - 33,5). U 99 pacientů pak byla vyšetřena hladina s-TK s mediánem 16,8 U/l (2,6 - 100,0). Podle literárních údajů a našich vlastních zkušeností byly proto jako hraniční hodnoty dělicí dvě prognosticky odlišné skupiny nemocných zvoleny hladiny 3,0 mg/l pro $\beta 2M$ a 13,5 U/l pro s-TK. Tab. 1 názorně ukazuje výraznou tendenci k rozdílné odpovědi na léčbu ve skupinách nemocných s $\beta 2M$ a 3,0 mg/l (53 % versus 88 %) a s-TK a <13,5 U/l (59 % versus 84 %). Tyto rozdíly byly statisticky signifikantní ($p=0,001$, resp. $p=0,02$).

Rozdělení souboru podle hodnoty IPI, počet dosažených léčebných odpovědí, počet nemocných s hodnotou $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ a hodnotou s-TK $\geq 13,5 \text{ U/l}$ v jednotlivých skupinách IPI přehledně dokumentuje Tab.2. Z ní je patrná sestupná tendence počtu dosažených léčebných odpovědí se zvyšující se hodnotou IPI a vzestupná tendence počtu nemocných s hodnotami $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ a s-TK $\geq 13,5 \text{ U/l}$ spolu se zvyšující se hodnotou IPI.

Pokud byla dělána statistická analýza významnosti rozdílů počtu dosažených odpovědí mezi soubory s různým IPI, pak bylo nutné konstatovat, že chí-kvadrát test potvrdil statisticky velmi silnou signifikanci následujících rozdílů: mezi skupinou IPI 0, 1 a 3 ($p=0,0001$), mezi soubory IPI 0, 1 a 4, 5 ($p=0,000001$) a mezi soubory IPI 2 a 4, 5 ($p=0,003$). Hraniční byl rozdíl mezi skupinami IPI 0, 1 a 2 ($p=0,06=NS$) a mezi soubory IPI 2 a 3 ($p=0,06=NS$), naopak nevýznamný byl rozdíl mezi skupinou nemocných s IPI 3 a IPI 4, 5 ($p=0,7=NS$). Velmi podobný statistický rozdíl byl zjištěn mezi výskytem jedinců s $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ a s-TK $\geq 13,5 \text{ U/l}$.

Na základě těchto závěrů jsme podrobněji analyzovali soubor nemocných s IPI 2, kde 17 ze 30 jedinců mělo vyšší hodnotu $\beta 2M$ a 15 z 27 vyšetřených mělo vyšší hladinu s-TK. Vztahy mezi hodnotami $\beta 2M$ a s-TK a mírou odpovědi nemocných na léčbu uvádíme v tab. 3. Z ní je patrné, že nemocní s hodnotou $\beta 2M$ nižší jak 3,0 mg/l mají signifikantně lepší odpověď na tera-

Tab. 1. Poměrné srovnání počtu léčebných odpovědí u nemocných s $\beta 2M \geq a < 3,0 \text{ mg/l}$ a s-TK $\geq a < 13,5 \text{ U/l}$ v souboru nemocných bez rozdílu hodnot IPI

	Nemocní s $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ (%) n=55	Nemocní s $\beta 2M < 3,0 \text{ mg/l}$ (%) n=49	Nemocní s s-TK $\geq 13,5 \text{ U/l}$ (%) n=53	Nemocní s s-TK $< 13,5 \text{ U/l}$ (%) n=38
CR	22	70	25	68
PR	31	18	34	16
NR	47	12	41	16
p	0,001		0,02	

Tab. 2. Rozdělení souboru dle hodnot IPI, srovnání počtu léčebných odpovědí, počtu nemocných s $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ a s-TK $\geq 13,5 \text{ U/l}$.

Hodnota IPI	Počet nemocných (%) n=123	CR (%)	PR (%)	NR (%)	Nemocní s $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ (%) n=60	Nemocní s s-TK $\geq 13,5 \text{ U/l}$ (%) n=57
0 a 1	29	76	12	12	8	11
2	26	48	26	26	57	56
3	17	16	42	42	84	88
4 a 5	28	10	38	52	89	89

Tab. 3. Poměrné srovnání počtu léčebných odpovědí u nemocných s $\beta 2M \geq a < 3,0 \text{ mg/l}$ a s-TK $\geq a < 13,5 \text{ U/l}$ ve skupině nemocných s IPI 2.

	Nemocní s $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ (%) n=17	Nemocní s $\beta 2M < 3,0 \text{ mg/l}$ (%) n=10	Nemocní s s-TK $\geq 13,5 \text{ U/l}$ (%) n=14	Nemocní s s-TK $< 13,5 \text{ U/l}$ (%) n=10
CR	29	69	36	60
PR	29	31	28	20
NR	42	0	36	20
p	0,0004		0,06 = NS	

Tab. 4. Poměrné srovnání počtu léčebných odpovědí u nemocných s indexem LDH a $\beta 2M$.

	Nemocní s $\beta 2M < 3,0 \text{ mg/l}$ a LDH $< 7,8 \text{ ukat/l}$ (%) n=31	Nemocní s $\beta 2M < 3,0 \text{ mg/l}$ a LDH $\geq 7,8 \text{ ukat/l}$ nebo $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ a LDH $< 7,8 \text{ ukat/l}$ (%) n=30	Nemocní s $\beta 2M \geq 3,0 \text{ mg/l}$ a LDH $\geq 7,8 \text{ ukat/l}$ (%) n=42
CR	79	27	13
PR	12	33	35
NR	9	40	52

Tab. 5. Rozdělení souboru nemocných s níže maligními lymfomy podle hodnot IPI a srovnání počtu léčebných odpovědí.

Hodnota IPI	Počet nemocných (%) n=47	CR (%)	PR (%)	NR (%)
0 a 1	40	72	17	11
2	28	58	25	17
3	17	14	43	43
4 a 5	15	0	50	50

pii ($p=0,0004$) než nemocní s hodnotou $\geq 3,0 \text{ mg/l}$ (počet léčebných odpovědí 100 % versus 58 %, počet CR 69 % versus 29 %). Léčebné odpovědi v souborech s rozdílnou hodnotou s-TK měly také tendenci se chovat podobně jako při rozdělení s $\beta 2M$, nicméně statisticky tyto difference přesvědčivé nebyly ($p=0,06=NS$).

Z celého souboru jsme navíc vyčlenili nemocné, kteří měli před započítáním léčby, respektive při stanovení diagnózy NHL vyšetřenou hladinu LDH (normální hodnota do 7,8 $\mu\text{kat/l}$) a $\beta 2M$ a zároveň u nich mohla být zhodnocena léčeb-

ná odpověď. Skupina splňující uvedené požadavky čítala 103 nemocné, kteří byli rozděleni na 3 skupiny: 1. skupina - normální hodnota LDH a $\beta 2M$ pod 3,0 mg/l, 2. skupina s 1 faktorem vyšším než ve skupině jedna (lhostejno jakým) a 3. skupina, kde byla hladina LDH vyšší nad normu a $\beta 2M \geq 3,0$ mg/l u všech jedinců. Poměrný počet léčebných odpovědí ve 3 různých skupinách tohoto indexu LDH a $\beta 2M$ dokumentuje Tab.4. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn mezi 1. a 2. skupinou ($p=0,03$) a mezi 1. a 3. skupinou ($p=0,01$). Naopak bez statisticky významného rozdílu byly sledované veličiny v porovnávaných skupinách 2. a 3. ($p=NS$).

Na závěr jsme provedli orientační analýzu 47 nemocných s nízké maligními lymfomy (31 nemocných s folikulárním lymfomem, 8 pacientů s lymfomem z malých lymfocytů, 5 nemocných s lymfomem marginální zóny a 3 jedinci s lymfoplazmocytárním lymfomem). Medián IPI byl 2 (0-5), 18 nemocných (40 %) mělo IPI 0 a 1, 13 nemocných (28 %) 2, 8 pacientů (17 %) pak 3 a hodnotu 4 nebo 5 mělo 7 nemocných (15 %). Z uvedené tabulky (Tab.5) je patrná snižující se odezva na léčbu s rostoucí hodnotou IPI. Pokud jsme hodnotili rozdíly mezi skupinami s IPI 2 a 3, je zřejmé, že skupina s IPI 3 má jednoznačně špatnou prognózu, kdežto ve skupině s IPI 2 je nutné zvážit další prognostické faktory. Pokud jsme navíc porovnali mediány hodnot $\beta 2M$ a s-TK, pak tyto byly pro skupinu s IPI 3 jednoznačně nepříznivější ($\beta 2M$ 6,6 versus 2,8 mg/l, s-TK 100,0 versus 10,7 U/l) stejně jako počet nemocných s dodatečně dohledanou hladinou hemoglobinu nižší jak 120 g/l (75 versus 15 %).

Diskuze

Moderní léčebné postupy výrazně změnily prognózu nemocných s NHL. Nezanedbatelnou část jich dovedeme vyléčit, další velké skupině dovedeme výrazně prodloužit život (OS), dobu bez příznaků nemoci (DFS) a výrazně zlepšit kvalitu života (1,6). Stanovení individuální prognózy se stalo klíčovým momentem v rozhodování o výběru adekvátního léčebného přístupu. Nemocní s nízkým rizikem nedosažení remise choroby, s pravděpodobností dlouhodobého přežití a eventuálně vyléčení jejich NHL dostatečně profitují z moderně vedené chemo- či radioterapie. Velmi intenzivní postupy jako je například vysoce dávkovaná chemoterapie s podporou infúze autologních kmenových buněk by u nich znamenaly neadekvátní riziko těžkých toxických reakcí. Naopak nemocní s vysokým rizikem choroby dosahují pomocí moderní konvenční chemoterapie jen malého počtu kompletních odpovědí a jejich medián DFS a OS je krátký. U nich je potřeba aplikovat dnešní nejintenzivnější metody léčby včetně transplantací kmenových buněk, léčby monoklonálními protilátkami, imunoterapie a další nové, třeba i experimentální postupy (12,13).

K přijetí rozhodnutí o riziku pacienta nám slouží celá plejáda tak zvaných prognostických faktorů. Ty různým způsobem a s různou výpovědní hodnotou odrážejí různé rysy chování lymfomu, respektive ukazují jak se choroba bude pravděpodobně dále vyvíjet. Prvním uceleným prognostickým systémem pro agresivní NHL byl Prognostický index navržený francouzskou GELA skupinou pod vedením B.Coiffiera v roce 1991. Ten hodnotil 4 parametry - masu lymfomu větší jak 10 cm, počet postižených extranodálních orgánů ve více jak 1 případě, stádium III a IV a zvýšenou hladinu LDH - podle speciální tabulky. Vznikly tak 3 úrovně indexu, každá s odlišným 3-letým přežitím (5). Na tento projekt navázala skupina vedená M.Shippovou, která zkompletovala data poskytnutá 16 institucemi a kooperativními skupinami z Evropy, USA a Kanady. Na základě rozboru 3273 nemocných s agresivními NHL byla vyčleněna skupina 5 nezávislých prognostických ukazatelů (věk, LDH, performance status, stádium a počet postižených extranodálních orgánů), která byla aplikována na skupinu 2031 pacientů s dostupnými kompletními daty. Byl vytvořen Mezi-

národní prognostický index a věku přizpůsobený IPI (pro nemocné mladší 60 let), jehož jednotlivé hladiny definovaly skupiny nemocných s rozdílnou pravděpodobností dosažení kompletní remise, intervalu bez návratu choroby a celkového přežití (12).

Práce z poslední doby prokázaly možnou aplikovatelnost IPI na všechny skupiny lymfomů, avšak také nutnost doplnění prognostické stratifikace o další ukazatele. V tomto směru byly intenzivně studovány $\beta 2M$, s-TK, proliferační charakteristiky lymfomových elementů, hladiny některých interleukinů a povrchových molekul buněk NHL (2,3,7,8,9).

V naší studii jsme ověřovali aplikovatelnost $\beta 2M$, s-TK a IPI (hodnoty v době stanovení diagnózy) na náš soubor pacientů s NHL různých histologických skupin se zaměřením na počet dosažených léčebných odpovědí.

55 (53 %) nemocných vykazovalo $\beta 2M \geq 3,0$ mg/l, tito nemocní měli celkově statisticky menší počet dosažených CR a PR choroby a větší počet NR, stejný závěr mohl být přijat pro skupinu 53 (58 %) nemocných s s-TK $\geq 13,5$ U/l.

Prokázali jsme očekávané výrazné rozdíly léčebné odpovědi mezi skupinami s IPI 0, 1 a 3, respektive 0, 1 a 4, 5. Naopak nevýrazný byl rozdíl mezi skupinou IPI 3 a IPI 4, 5. Statisticky hraniční, a proto z hlediska další analýzy zajímavý byl rozdíl mezi skupinami IPI 0, 1 a 2, a mezi IPI 2 a 3. Proto jsme ve skupině s IPI 2 a 3 analyzovali hodnoty $\beta 2M$ a s-TK. V souboru s IPI 2 byl $\beta 2M \geq 3,0$ mg/l u 57 % nemocných a s-TK $\geq 13,5$ U/l u 58 % pacientů. Tito nemocní měli vyšší pravděpodobnost dosažení jen PR nebo NR než nemocní s hodnotami pod tyto meze. Zvláště rozdíly mezi hodnotami $\beta 2M$ zde dosahovaly statisticky velmi výrazné hladiny. Proto lze $\beta 2M$ a v menší míře i s-TK považovat za velmi významné (a možná nezávislé) faktory předpovědi odpovědi na léčbu ve skupině IPI 2.

Ve skupině s IPI 3 mělo vyšší hladinu $\beta 2M$ 84 % nemocných a vyšší s-TK 82 % jedinců. To spolu s analýzou odpovědi na léčbu ukazuje na celkovou prognostickou nepříznivost pacientů s IPI 3.

Vyzkoušeli jsme také aplikaci indexu LDH a $\beta 2M$ na skupinu 103 nemocných s vyšetřenými oběma ukazateli. Pokud měl pacient hodnotu obou dvou ukazatelů nízkou, pak ve většině případů dosáhl kompletní léčebné odpovědi, při zvýšení jednoho či obou faktorů se poměr obrátil ve prospěch PR či NR. Statistický rozdíl byl dokumentován pro srovnání první skupiny s ostatními dvěma podsoubory, rozdíl mezi zbylými dvěma podsoubory navzájem nebyl prokázán, což do určité míry limituje význam výpovědní hodnoty indexu LDH a $\beta 2M$.

Pokud můžeme hodnotit analýzu menšího souboru nemocných s nízké maligními lymfomy, pak rozbor nepřinesl žádné podstatnější překvapivé informace, které by se neshodovaly se závěry analýzy celého souboru. Snad jen, že v souhlase s literárními údaji (3,9) se v nejvyšším riziku dle IPI nalézá obecně menší počet nemocných než v souborech s agresivními lymfomy, a naopak větší počet nemocných má IPI 0 nebo 1 (viz tab. 5). Ovšem také pro tuto skupinu lymfomů můžeme potvrdit prognostickou nepříznivost skupiny nemocných s IPI 3 a nutnost doplnění prognostické stratifikace nemocných s nižšími hodnotami IPI pomocí dalších ukazatelů.

Z naší práce vyplývá následující:

1. Mezinárodní prognostický index je standardním prognostickým modelem pro všechny histopatologické skupiny NHL s dobrou výpovědní hodnotou předpovědi dosažení kompletní léčebné odpovědi.
2. Skupina nemocných s IPI 0 a 1 odpovídá velmi dobře na podanou terapii vysokým procentem CR, kdežto skupina nemocných s IPI 4 a 5 dosahuje CR jen vyjimečně a konvenční léčba u ní vede k léčebnému selhání.
3. Podle našich zkušeností pacienti s NHL a IPI 3 mají velmi vysokou pravděpodobnost dosažení jen PR nebo NR, o čemž svědčí také vysoké hladiny $\beta 2M$ a s-TK nalezené u více než 80 % jedinců. Tito nemocní by měli být léčeni protokolárně chemoterapií pro vysoce rizikové nemocné.

4. Velkou pozornost je třeba věnovat nemocným s IPI 2. V této skupině nemocných existují 2 podsoubory, které lze rozeznat na základě analýzy dalších prognostických faktorů. Nemocní s $\beta 2M \geq 3,0$ mg/l (a v menší míře i s-TK $\geq 13,5$ U/l) patří k rizi-

kové podskupině s častým selháním léčby a nízkou pravděpodobností dosažení CR.

Práce byla podpořena grantem IGA č. 312/98/0425.

Literatura

1. Aisenberg A.C.: Coherent view on non-Hodgkin's lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 13, 1995, s.2656-2675.
2. Bastion Y., Berger F., Bryon P. A. et al.: Follicular lymphomas: Assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann. Oncol.* 9, 1991, s.123-129.
3. Bastion Y., Coiffier B.: Is the international prognostic index for aggressive lymphoma patients useful for follicular lymphoma patients? *J.Clin.Oncol.* 12, 1994, s.1340-1342.
4. Blay J.Y., Burdin N., Rousset F. et al.: Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's lymphoma: a prognostic factor. *Blood* 82, 1993, s.2169-2174.
5. Coiffier B., Gisselbrecht C., Vose J.M., et al: Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *J.Clin.Oncol.* 9, 1991, s.211-219.
6. Coiffier B., Salles G., Bastion Y.: Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphomas. In Magrath I. (ed.): *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, 2nd edition, London: Arnold, 1997, s.739-768.
7. Hallek M., Wanders L., Ostwald M., et al: Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk. Lymphoma* 22, 1996, s.439-447.
8. Hallek M., Wanders L., Strohmeyer S., et al: Thymidine kinase: a tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin's lymphoma and a broad range of potential clinical applications. *Ann.Hematol.* 65, 1992, s.1-5.
9. Hermans J., Krol A.D.G., vanGroningen K., et al: International prognostic index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood* 86, 1995, s.1460-1463.
10. Litam P., Swan F., Cabanillas F. et al.: Prognostic value of serum B2-microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann.Intern.Med.* 114, 1991, s.855-860.
11. Lopez-Guillermo A., Montserrat E., Bosch F., et al.: Applicability of the international index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 12, 1994, s.1343-1348.
12. Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R., et al: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 329, 1993, 987-994.
13. Shipp M.A.: Prognostic Factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood* 83, 1994, s.1165-1173.
14. Swan F., Velasquez W.S., Tucker S. et al.: A new serologic staging system for large cell lymphomas based on initial $\beta 2$ -microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J.Clin.Oncol.* 7, 1989, s.1518-1527.