

VÝZNAM PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ PŘI VOLBĚ OPTIMÁLNÍ LÉČEBNĚ STRATEGIE U NON-HODGKINSKÝCH LYMFOMŮ

IMPORTANCE OF PROGNOSTIC FACTORS IN A CHOICE OF OPTIMAL THERAPEUTICAL STRATEGY IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

PAPAJÍK T., RAIDA L., INDRÁK K.

HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC

Souhrn: Non-hodgkinské lymfomy představují nesourodou skupinu nádorových onemocnění. Mezi jejich charakteristické rysy patří variabilita průběhu choroby nejen mezi odlišnými histologickými jednotkami, ale také uvnitř nich. K výběru optimálního druhu a intenzity terapie je nutno zhodnotit individuální riziko nemocného. K tomuto posouzení slouží jednotlivé prognostické faktory nebo prognostické indexy. Za základní prognostické parametry jsou dnes považovány věk nemocného, stav jeho fyzické výkonnosti, stádium choroby, postižení extranodálních orgánů a hodnota laktát-dehydrogenázy. Tyto faktory vytvářejí Mezinárodní prognostický index (IPI), který se začíná používat jako standardní prognostický ukazatel pro všechny typy non-hodgkinských lymfomů. Z nových prognostických znaků se zdají být důležité zejména hodnota β_2 -mikroglobulinu, indikátory proliferace aktivity nádorových buněk a genetické změny.

Klíčová slova: Non-hodgkinské lymfomy – prognostické faktory – mezinárodní prognostický index.

Summary: Non-Hodgkin's lymphomas constitute a heterogeneous group of malignancies. Variability of course not only among different histological entities but also within each of them belong to their characteristic features. Evaluation of individual patient's risk is necessary for optimal choice of therapy and its intensity. For this purpose we have single prognostic factors or prognostic indexes. Age, performance status, disease stage, involvement of extranodal sites and lactate-dehydrogenase value are considered as basic prognostic factors. These factors create the International prognostic index (IPI) which can be used as standard prognostic indicator for all types of non-Hodgkin's lymphomas. Some new prognostic parameters seem to be important – especially β_2 -microglobulin, markers of proliferating activity of neoplastic cells and genetic changes.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma – prognostic factors – International prognostic index

Úvod

Non-hodgkinské lymfomy (NHL) představují velkou a relativně nesourodou skupinu onemocnění vycházejících z nádorově transformovaného klonu lymfocytů. Hlavní důvod nesourodosti představuje široká škála histologických subtypů, uzlinový či mimouzlinový původ, lokalizovaný výskyt či tendence ke generalizaci. Vedle těchto specifických známek pak projevy choroby dotváří věk pacienta a eventuelní přidružená onemocnění. Tyto faktory ovlivňují rozhodování lékaře o použití nejvhodnějšího terapeutického postupu pro daného nemocného (1,3,5,18). Dnešní moderní způsoby chemo- i radioterapie, vysoce dávkovaná léčba s podpůrným podáním vlastních kmenových buněk a transplantace krvetvorných buněk od dárce s sebou nesou zásadní požadavek - vybrat pro určitého pacienta s přesně definovanou chorobou odpovídající metodu léčby. Mezi prvotní úkoly takového postupu patří stratifikace nemocných podle prognostického rizika. Vysoce riziková nemocní nejsou většinou efektivně léčeni standardními metodami, ale mohou ve výrazné míře profitovat z vysoce dávkované chemoterapie, transplantace krvetvorných buněk od dárce či z nového, experimentálního způsobu léčby. A naopak - nízké riziková nemocní jsou efektivně léčeni dnešním standardním způsobem chemoterapie či radioterapie, léčba vysoce dávkovaná u nich nepřináší podstatnější zlepšení prognózy při vysoké toxicitě a riziku úmrtí spojeného s takovouto procedurou (11,32,33). K odpovědnému posouzení výše uvedených požadavků slouží vyšetření a zhodnocení dobře definovaných prognostických faktorů, známých ve velké většině ještě před zahájením léčby.

Historie

Prvním krokem k posouzení prognostického rizika byla aplikace Ann Arborského stážovacího systému Hodgkinovy choroby na nemocné s NHL. Tento systém, používaný po téměř 20 let jako určitý standard, nevyhovoval pro extranodální NHL čítající až 1/4 ze všech případů a se zvyšující se účinností chemoterapeutických režimů začal ztrácet svoji výpovědní hodnotu také pro primárně nodální NHL (12,33). Od počátku 80. let byla zkoumána a popsána celá řada nezávislých prognostických parametrů, na jejichž základě byly v první polovině 90. let zkonstruovány prognostické indexy - nejznámější a nejpoužívanější z nich - Mezinárodní prognostický index (IPI) - dnes slouží jako určitý minimální standard k popisu individuálního rizika nemocných s NHL (11,12,32,33). Přehled jednotlivých prognostických znaků uvádí Tab.1.

Věk nemocného

Starší nemocní reagují hůře na chemoterapii, dosahují menšího počtu remisí a častěji relabují. Hranice mezi „mladšími“ a „staršími“ nemocnými leží někde mezi 55 - 65 roky. Francouzská GELA skupina prokázala rozdílné přežití u 3 skupin nemocných: do 50 let, mezi 50 a 65 roky a nad 65 let (12). Mezinárodní prognostický index bere jako hranici věk 60 let (32). Starším pacientům bývá totiž většinou podána chemoterapie s nižší dávkovou intenzitou (DI), ať už z důvodů objektivních (přidružené choroby, komplikace předchozího cyklu) či subjektivních (obavy lékaře z komplikací). Při dodržení DI nebývá rozdíl léčebných výsledků statisticky významný (24).

Tab. 1. Přehled hlavních prognostických faktorů non-hodgkinských lymfomů

1. Růst nádoru a jeho invazivní potenciál.
<ul style="list-style-type: none"> ● Stádium (Ann Arbor) ● Velikost tumoru ● Počet postižených extranodálních orgánů ● Postižení kostní dřevě ● Hodnota LDH, β_2-mikroglobulinu, sérové tymidinkinázy, hemoglobinu a albuminu ● Stupeň proliferace nádorových buněk ● Imunofenotyp, exprese adhezivních molekul ● Cytogenetické a molekulárně-genetické změny
2. Odpověď nemocného na přítomnost nádoru.
<ul style="list-style-type: none"> ● Stav výkonnosti nemocného (performance status) ● B symptomy ● Sekrece cytokinů buňkami imunitního systému
3. Schopnost nemocného tolerovat intenzivní terapii.
<ul style="list-style-type: none"> ● Věk ● Přidružené choroby
4. Faktory závislé na osobě ošetřujícího lékaře
<ul style="list-style-type: none"> ● Erudice, zkušenost ● Volba léčebného režimu ● Dodržování dávkové intenzity

Obecně by mělo platit, že nejsou-li přítomny závažnější přidružené choroby a nemocný je v biologicky dobrém stavu, pak by věk neměl být omezujícím faktorem pro podání kurativní terapie v plné dávce (12).

Stádium choroby (Ann Arbor)

Je obtížné aplikovat systém vyvinutý pro popis pokročilosti Hodgkinovy choroby na nemocné s NHL. 20-25 % všech NHL primárně postihuje extranodální orgán a většina folikulárních lymfomů (FL), mantle cell lymfomů (MCL) a difúzních lymfocytárních lymfomů (SLL) infiltruje kostní dřevě - výpovědní hodnota stádia je v takovéto situaci malá. U difúzních velkobuněčných lymfomů (DLCL), jež jsou biologicky Hodgkinově chorobě blízko, si tento systém svou výpovědní hodnotu naopak zachovává (11,12,13,32).

Počet postižených uzlinových lokalizací

Počet postižených uzlinových lokalit odráží velikost nádorové masy a růstový potenciál nádoru. V některých studiích byl prokázán prognostický význam počtu oblastí zvětšených uzlin, v multivariantních analýzách však tento faktor nenabýval významu (11,12,32).

Počet postižených extranodálních orgánů.

Tento faktor vyžaduje podrobné sčítání za použití nejmodernějších zobrazovacích a laboratorních metod a postižení více než jednoho extranodálního orgánu se jeví jedním z nejsilnějších nezávislých prognostických faktorů i v multivariantních analýzách (11,32).

Specifické extranodální lokalizace

Postižení kostní dřevě. Ve většině případů indolentních lymfomů je pravidlem (70 %) a výrazněji prognózu neovlivňuje. U nemocných s DLCL se vyskytuje jen ve 20-25 % případů a títo jedinci mají v univariantních analýzách horší vyhlídky na přežití (podobně též jedinci s lymfoblastickým a Burkittovým lymfomem), i když moderní léčba tento faktor stírá a v multivariantních analýzách si nezachovává svou výpovědní hodnotu (5,12,28,32).

Postižení centrální nervové soustavy (CNS). Týká se jiných než primárních CNS lymfomů. Zde postižení reflektuje disseminaci choroby a bývá spojené s horší prognózou především díky tomu, že títo nemocní mají také přítomny další prognosticky nepříznivé charakteristiky. Nelze říci, že by nemocní

s CNS postižením měli horší prognózu než nemocní bez takového postižení při shodném výskytu dalších nepříznivých prognostických parametrů - za špatnou prognózu je obecně zodpovědný značný rozsah choroby (12,13,14).

Postižení varlat. Platí totéž co bylo řečeno o CNS postižení. **Pleurální výpotek.** V univariantních retrospektivních studiích byla nalezena prognostická přínosnost, nyní se význam tohoto parametru stírá použitím jiných prognostických hodnocení a adekvátně vedenou moderní léčbou (6,11).

„B“ symptomy

Tyto projevy reakce organismu na nádor (váhový úbytek větší jak 10 % za posledních 6 měsíců, horečky nejasného původu větší jak 38 st.C po dobu delší jak 1 týden, intenzivní noční poty) byly extensivně studovány a používány jako prognostický indikátor v historických pracech. Jedná se o nepřímý důkaz sekrece nejružnějších cytokinů (interleukiny) buňkami imunitního systému. Prognostický význam B symptomů je nahrazen lépe definovanými a jednodušeji specifikovanými charakteristikami (performance status) (6,11,32).

Performance status

Schopnost vést normální život může být měřena podle různé škály - v praxi nejčastěji dle Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) či dle D.A.Karnovského. Toto vyšetření funkčního stavu je v onkologii široce užívané k zjištění ztráty normální výkonnosti způsobené fyziologickým a psychologickým efektem přítomnosti nádoru. ECOG škála je jednodušší, a proto také častěji užívaná (6,11,32). Špatný stav výkonnosti je spojen s horší prognózou, což dokazuje většina větších studií, a tento parametr si zachovává silnou prognostickou hodnotu i v multivariantních analýzách.

Hodnota laktát-dehydrogenázy

Laktát-dehydrogenáza (LDH) je cytoplasmatický enzym, jehož hladina v krvi se zvyšuje při lýze buňky pomocí různých mechanismů (poškození virem, ischemií, spontánní buněčná smrt). U NHL odráží zvýšená hladina LDH agresivitu tumoru spojenou se zvýšeným buněčným obrátem a velikost nádorové masy. Existuje lineární vztah mezi hladinou LDH a vnímavostí k chemoterapii: čím vyšší hladina LDH, tím horší odpověď na chemoterapii. LDH je jeden z nejsilnějších nezávislých prognostických faktorů u lymfoidních malignit (6,11,28,32,34,35).

Hladina β_2 -mikroglobulinu v séru

Tento malý polypeptid (11,8 kD) je vlastně lehkým řetězcem HLA antigenního komplexu, jenž se nekovalentně váže ke glykosylovanému proteinu těžkého řetězce. Jak v buněčných kulturách, tak i v klinických podmínkách byl opakovaně prokázán vztah mezi velikostí nádorové masy, respektive jejím biologickým chováním, a sérovou hladinou tohoto proteinu. U NHL byla detekována strukturální porucha v jednotlivých částech HLA komplexu, což má za následek poškození normální vazby mezi lehkými a těžkými řetězci a zvýšené uvolňování β_2 M do séra. Vyšší hladiny β_2 M (> 3,0mg/l) byly detekovány u nemocných, u kterých často nebyla zjištělná exprese MHC antigenů I.třídy. A právě rozpoznání specifických nádorových antigenů cytotoxickými T-lymfocyty je vázáno na expresi MHC antigenů I.třídy. Chybění exprese vede k úniku z normální imunitní reakce a tak následně i k progresi tumoru (15,25). Použitelnost β_2 M prokázaly nezávisle na sobě mnohé práce. Od 90. let je sérová hladina tohoto proteinu (dělicí hranice leží většinou kolem 3,0 mg/l) standardně brána jako významný prognostický faktor (samostatně nebo v kombinaci s LDH a s-TK) dosažení CR, trvání DFS a OS (15,25,34,35).

Hodnota sérové tymidinkinázy

ATP-tymidin-5'-fosfotransferáza (tymidinkináza - s-TK) je buněčný enzym účastnící se DNA syntézy. Aktivuje se během

G₁/S fáze buněčného cyklu a její aktivita koreluje s proliferační aktivitou nádorových buněk. Sérová hladina koreluje s buněčnou koncentrací a stejně jako hodnota β2M se stává cenným prognostickým faktorem u lymfoproliferativních chorob (15,16,23). Hladina koreluje s ostatními parametry jako jsou LDH, β2M, IPI s pravděpodobností dosažení CR, s délkou intervalu bez známk choroby a celkového přežití (9,16). Neexistuje přesná hranice, od které by byla s-TK vnímána jako nepříznivá známka. Někteří autoři popisují jako hranici 7 U/l, jiní 10 U/l, zřejmě také v závislosti na použité metodice (15,16).

Hodnota albuminu v séru

Tato veličina nebyla v posledních letech důkladněji studována, i když z některých studií je známo, že nižší hladina albuminu (méně jak 35 g/l) je spojena s horší odpovědí lymfomu na terapii a s vyšším rizikem úmrtí na toxicitu chemoterapie. Většinou však byl význam hodnocení albuminu v séru prokázán jen v univariantských analýzách (11,32).

Hladina hemoglobinu

O tomto ukazateli platí zhruba totéž, co bylo řečeno o hodnotě sérového albuminu. Silnější prognostický význam nízké hladiny albuminu byl pozorován u indolentních NHL, a obecně platí, že nízká hladina hemoglobinu nemusí odrážet stupeň infiltrace kostní dřeně nádorem (12).

Sekrece cytokinů buňkami imunitního systému

Prognostický význam těchto faktorů není ještě plně zhodnocen, a to především díky nízkým počtům nemocných, u kterých byly tyto veličiny sledovány. Nejčastěji bývají uváděny následující parametry: hladina interleukinu-6, interleukinu-10, solubilního receptoru pro interleukin-2 a tumor-nekrotizujícího faktoru (8,12,31,38). Určení jejich přesného významu a specifické výpovědní hodnoty bude muset být náplní dalších studií.

Stupeň proliferace nádorových buněk

Schopnost nádorových buněk proliferovat je považována za významný parametr odrážející biologické chování nádoru a jeho prognostický výhled. K dnešnímu dni jen málo studií hodnotí stupeň proliferace a celkové přežití u NHL v multivariantské statistické analýze. Nejčastější metodou používanou k přímé detekci proliferace aktivity lymfomových buněk je vyšetření nukleárních antigenů spojených s proliferací. Jedná se o antigen Ki-67 a PCNA (proliferating cell nuclear antigen). Již Grogan v roce 1988 prokázal, že nemocní s pozitivitou Ki-67 větší jak 60 % mají výrazně horší přežití než jedinci s nižšími hodnotami antigenu (8 měsíců versus 39 měsíců), některé studie berou jako hranici 80 % pozitivních buněk (27,39). Méně podobných zkušeností bylo publikováno s použitím antigenu PCNA. Nutno podotknout, že proliferace aktivita se jeví jako statisticky nezávislý a silný prognostický faktor celkového přežití nemocných s NHL (27,33,40).

Expresce adhezivních molekul

Zdravé, ale i patologické lymfocyty adherují k okolním buňkám a k extracelulární matrix pomocí škály povrchových receptorů - faktorů adheze. Expresce některých adhezivních molekul je spojena se způsobem šíření lymfomových elementů. Výskyt ICAM-1 (CD54) antigenu je referován u asi 2/3 B-NHL, jeho chybění je dááno do souvislosti s generalizací lymfomu a postižením kostní dřeně (19,36). N-CAM antigen se nachází na povrchu buněk T-lymfomů, které infiltrují nezvyklá anatomická místa pro šíření těchto lymfomů - gastrointestinální trakt, svaly, nosohltan a CNS (12). Expresce CD44 antigenu („lymphocyte homing receptor“ - LHR) vede podle mnohých zjištění k vazbě na endotelie venul a umožňuje extravazaci lymfomových buněk a jejich další šíření - „metastazování“. Tento fakt má za následek vyšší agresivitu nádoru, horší reakci na léčbu a kratší přežití nemocných (29,33).

Tab. 2: Prognostický index agresivních NHL (Coiffier).

Index	Tumor >10 cm	2 a více extranodál. lokalit	Stádium III nebo IV	Zvýšená hladina LDH	3-leté přežití
1	Ne	Ne	Ne	Ne	88 %
2	»	Přítomny 1-2 faktory	«	Ne	71 %
2	Ne	Ne	Ne	Ano	72 %
3	Ano	Ano	Ano	Ne	53 %
3	»	Přítomny 1-3 faktory	«	Ano	38 %

Tab. 3: Mezinárodní prognostický index.

Rizikové faktory - všechny věkové skupiny
Věk (<60 vs >60 let)
LDH (norma vs zvýšená hladina)
Stav nemocného - PS dle ECOG (0,1 vs 2-4)
Extranodální postižení (1 orgán vs >1 orgán)
Stádium (I,II vs III,IV)
Rizikové faktory - nemocní do 60 let
Stádium (I,II vs III,IV)
LDH (norma vs zvýšená hladina)
Stav nemocného - PS dle ECOG (0,1 vs 2-4)

Tab. 4: Rozdělení nemocných dle IPI v původním souboru (Shippová).

IPI	Rizik. ff.	Počet pac.	CR	RFS (2 roky)	RFS (5 let)	OS (2 roky)	OS (5 let)
L	0-1	35 %	87 %	79 %	70 %	84 %	73 %
LI	2	27 %	67 %	66 %	50 %	66 %	51 %
HI	3	22 %	55 %	59 %	49 %	54 %	43 %
H	4-5	16 %	44 %	58 %	40 %	34 %	26 %

Vysvětlivky: L - nízké riziko, LI - nižší střední riziko, HI - vyšší střední riziko, H - vysoké riziko. CR - kompletní remise, RFS - doba bez známek choroby, OS - celkové přežití.

Imunofenotyp

Povrchové antigeny dělí NHL na dvě základní velké podskupiny: lymfomy vycházející z B-lymfocyту a lymfomy vycházející z T-lymfocyту (důžno podotknout, že můžeme nalézt také lymfomy bifenotypické či bez této antigenní diferenciacce). Dlouhodobě nevyřešenou otázkou zůstává, zda mají T-lymfomy obecně horší prognostický výhled, respektive, je-li T-fenotyp samostatným nepříznivým prognostickým ukazatelem. V historických studiích, které mimochodem čítají jen malé procento nemocných s T-lymfomy, se tyto lymfomy řadí k agresivním variantám s velmi špatnou prognózou. Mladší práce již tak jednoznačný závěr nepřinášejí. V některých se T-lymfomy dají co do léčebné odezvy a prognózy srovnat s odpovídajícími B-lymfomy, v jiných pracích je opravdu T-fenotyp spojen s kratším celkovým přežitím (2,4,10,22). Podle posledních prací (zejména J. O. Armitage - přehled čítající 1403 pacientů, 1998) má tento jev logické vysvětlení: většina T-lymfomů (pokud nebudeme počítat prognosticky velmi příznivý anaplastický T-velkobuněčný lymfom) je diagnostikována v pokročilém stádiu (stádium III a IV v cca 80 %), s elevací LDH (téměř 2/3 pacientů), s IPI 2 a větší ve více jak 80 % případů. Celkové přežití se v 5. roce od diagnózy pohybuje v rozmezí 20-25 % (5). Tyto hodnoty opravdu vyznívají prognosticky velmi nepříznivě a jsou srovnatelné například s charakteristikami mantle cell lymfomu nebo lymfoblastického lymfomu. Lze tedy shrnout, že T-fenotyp s sebou opravdu přináší určité vyšší riziko pro nemocného a že k těmto lymfomům je nutné přistupovat způsobem odpovídajícím jejich agresivnímu chování.

Cytogenetické a molekulárně-genetické změny

Určité chromosomální translokace bývají úzce spojeny s přesně definovanými subtypy NHL. Jejich definitivní prognostický přínos není plně zhodnocen, i když se většinou zdá, že u této skupiny chorob budou mít jen zpřesňující diagnostický význam a prognostický význam budou mít zřejmě jiné změny genotypu (37,40).

Jedná se zejména o chybění části chromosomů či mutace některých genů. Do dnešního dne byly identifikovány jako nepříznivé některé často se opakující abnormality. Jde zejména o ztráty v oblasti krátkých (1p32-36) a dlouhých ramen (1q21-23) chromosomu 1, změny v oblasti chromosomu 3 (3q27), 6 (6q21-27), 7, 8 (8q24), 14 (14q11-12). Změny v oblasti krátkých ramen chromosomu 17 (delece či mutace genu p53 - tumor suppressor gen) patří k velmi silným nezávislým nepříznivým prognostickým znakům u všech lymfoidních malignit. Jejich výskyt u folikulárních lymfomů je často spojován s histologickou transformací, obecně jsou lymfomy s touto změnou agresivní, v pokročilém stádiu, rezistentní k léčbě s kratším mediánem celkového přežití (12,20,21,23,30,37,39,40).“

Prognostické indexy

Coiffierův prognostický index. V roce 1991 publikovala mezinárodní skupina hematologů pod vedením B.Coiffiera nový komplexní systém prognostického hodnocení nemocných s agresivními maligními lymfomy (11). Pečlivou statistickou analýzou souboru 737 pacientů dospěli autoři k finálnímu výběru několika nejsilnějších a nezávislých prognostických ukazatelů (velikost nádorové masy, počet postižených extranodálních lokalit, vyšší stádium choroby, zvýšená hladina LDH), jejichž syntézou byl následně zkonstruován Prognostický Index. Jeho jednotlivé hladiny dobře korelovaly s pravděpodobností přežití nemocných ve 3.roce od diagnózy choroby. Jeho strukturu proto uvádíme v Tab.2.

V diskuzi k práci autoři uvedli, že index dovoluje identifikovat takové nemocné, u kterých, ač dosáhneme léčbou I. linie CR, dochází v krátkém intervalu k relapsu a rychlé progresi choroby. Tito jedinci mohou profitovat ze zařazení vysoce dávkované chemoterapie jako intenzifikace po základní chemoterapii nebo z některého z nových experimentálních postupů.

Mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index - IPI).

Autoři předešlého indexu a jejich základní myšlenka se stali osou Mezinárodního projektu prognostických faktorů u NHL. Kolektiv autorů z Evropy a Severní Ameriky pod vedením M.A.Shippové (celkem 16 institucí a kooperativních skupin) zhodnotil soubor 3273 nemocných s agresivními NHL a na analýze úplných dat od 2031 pacientů zkonstruoval dnes již široce známý Mezinárodní prognostický index a jeho podtyp - věku přizpůsobený IPI (pro nemocné mladší 60 let) (Tab.3) (32,33).

Každý nepříznivý stav (věk nad 60 let, vyšší hladina LDH, horší stav výkonnosti nemocného, více jak 1 postižený extranodální orgán, stádium III a IV) je hodnocen 1 bodem, body se sečtou a nemocný se zařadí do rizikové skupiny IPI (low-risk=L, low-intermediate risk=LI, high-intermediate risk=HI, high-risk=H). Rozvrstvení nemocných (všechny věkové skupiny) v původním souboru z uvedených práce dokumentuje tabulka (Tab.4). Z ní je zřejmé, že index významně odděluje prognosticky rozdílné skupiny nemocných, a to nejen co do odpovědi na terapii, ale i z hlediska celkového přežití. Z toho vyplývá, že IPI se stává jakýmsi standardním měřítkem prognostického výhledu nemocných s agresivními lymfomy, slouží nejen k identifikaci nemocných s vysokým rizikem relapsu, ale také jako prototyp společného jazyka a měřítka při srovnávání výsledků různých terapeutických postupů a při přesné definici cílových skupin pacientů v budoucích klinických studiích.

Jakkoliv byl index konstruován pro nemocné s NHL vyšší malignity, brzy se potvrdila jeho aplikovatelnost i na nemocné s indolentními lymfoproliferacemi. Jedinou opakovanou výhradou je poměrně malý počet pacientů zařazených do skupiny s nejvyšším rizikem (2,6,7,17,26). Do ní většinou spadá méně jak 10 % jedinců, a přitom mezi nemocnými s indexem HI a LI můžeme nalézt pacienty, kteří vykazují výraznou agresivitu tumoru. Několikrát bylo proto v literatuře zdůrazněna nutnost doplnění této základní stratifikace o další parametry (např. β_2M) (33).

Index LDH a β_2 -mikroglobulinu.

β_2 -mikroglobulin v séru nemocných s NHL byl v době konstrukce IPI vyšetřován jen v několika málo centrech (byl znám jen u 215 z 3273 jedinců původního souboru v práci Shippové). To byl jediný důvod, proč tento faktor nebyl součástí IPI. Tým z M.D.Anderson Cancer Center v Texasu vyvinul na základě multivariátní analýzy index jednoduše hodnotící hladiny LDH a β_2 -mikroglobulinu (normální hodnoty obou veličin vs zvýšená hodnota jednoho ukazatele vs zvýšené hladiny obou znaků). Index ukázal svou velmi dobrou výpovědní hodnotu jak pro agresivní, tak pro indolentní lymfoproliferace a může sloužit jako další cenný prognostický ukazatel vedle IPI (35).

Faktory závislé na osobě ošetřujícího lékaře

Následující řádky budou možná znít na konci 20. století v zemi uprostřed Evropy poněkud kontroverzně, ale zdá se být velmi pravděpodobné, že výsledek léčby nemocného s NHL závisí také na tom, kdo určitou terapii indikuje a vede.

NHL bývají chorobami komplikovanými, a proto by také výběr optimální terapie měl být svěřen lékaři či zařízení, které má na tomto poli odpovídající zkušenosti. To znamená, že dotyčný lékař za kalendářní rok vidí nejméně 40 nových nemocných s non-hodgkinskými lymfoproliferacemi, má dobré laboratorní a paraklinické zázemí s předpokladem odpovídající následné podpůrné péče, je napojen na oblastní, národní nebo nadnárodní kooperativní skupinu, dovede provést odhad rizikovitosti choroby a umí vybrat adekvátní terapeutický režim, s jehož opakovaným podáváním má určité zkušenosti, respektive vede léčbu protokolárním způsobem. Tyto předpoklady pak výrazně snižují výskyt komplikací a riziko mortality spojené s léčbou (11,12).

Velmi výrazným faktorem ovlivňujícím prognózu nemocného bývá dodržování DI. Mnoho studií prokázalo, že nemocní, kteří dostávali redukované dávky základních cytostatik (antiracykliny, alkylační látky), měli výrazně horší odpověď na terapii a kratší celkové přežití než nemocní, kteří dostali plnou dávku chemoterapie. Zdá se, že tento předpoklad je důležitý hlavně pro prvních 12 týdnů léčby, kdy aplikované dávky cytostatik pod 70 % dávkou plánované mají výrazně horší léčebný výsledek (některé údaje hovoří o tom, že snížení dávky o 20 % vede ke snížení kurability o 50 %, a naopak zvýšení dávky na dvojnásobek může vést až k desetinasobnému protinádorovému účinku) (12). De Vita dokonce hovoří o tom, že volba dávky chemoterapeutik ad hoc v prvním léčebném režimu je ve většině případů zřejmě hlavním důvodem léčebného selhání u chemosenzitivních a kurabilních nádorů. Dodává, že „oba, pacient i lékař, musí zvážit riziko úmrtí na nádor v konfrontaci s přechodným prospěchem redukce nežádoucích účinků léčby“ (12).

Závěr

Stanovení individuálního prognostického rizika se hned po přesném stanovení diagnózy non-hodgkinského lymfomu stává klíčovým prvkem v plánování a stratifikaci léčebného přístupu k nemocnému s tímto typem nádoru. V dnešní době je dostupná celá paleta standardních prognostických parametrů, která umožňuje poměrně velmi přesnou klasifikaci rizika léčebného selhání a eventuelního relapsu choroby u nemocných s NHL. Tento postup pak vymezuje indikace rizikových

pacientů k moderně vedené vysoce dávkované, popřípadě transplantační léčbě. Zároveň s rozvojem medicínského poznání dochází také na poli prognostických faktorů k novým pohledům na jejich aplikaci, ke konstrukci nových indexů a uvede-

ní některých dříve jen experimentálně vyšetřovaných parametrů do rutinní klinické praxe.

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. Ansell S.M., Habermann T.M., Kurtin P.J. et al.: Predictive capacity of the international prognostic factor index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 15, 1997, s.2296-2301.
3. Armitage J.O. and participants of the non-Hodgkin's lymphoma classification projects: A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89, 1997, s.3909-3918.
4. Armitage J. O., Vose J. M., Linder J. et al.: Clinical significance of immunophenotype in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 7, 1989, s.1783-1790.
5. Armitage J.O., Weisenburger D.D.: New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *J.Clin.Oncol.* 16, 1998, s.2780-2795.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Bogni A., Cortionis A., Grasselli G., et al.: Thymidine kinase (TK) activity as a prognostic parameter of survival in lymphoma patients. *J.Biol.Regul.Homeost.Agents.* 8, 1994, s.121-125.
10. Coiffier B., Brousse N., Peuchmaur M. et al.: Peripheral T-cell lymphomas have worse prognosis than B-cell lymphomas: A prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with LNH-84 regimen. *Ann.Oncol.* 8, 1990, s.45-50.
11. 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.
12. Coiffier B., Salles G., Bastion Y.: Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphomas. In Magrath E. (ed.): *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, 2nd edition, London: Arnold, 1997, s.739-768.
13. Foon K.A., R.I.Fischer: Lymphomas. In: *Williams Hematology*, Fifth edition, McGraw-Hill Inc., 1995, s.1076-1096.
14. Haddy T.B., Adde M.A., Magrath I.T. et al.: CNS involvement in small non-cleaved-cell lymphoma: Is CNS disease per se a poor prognostic sign? *J.Clin.Oncol.* 9, 1991, s.1973-1982.
15. 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.
16. 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.
17. Hermans J., Krol A.D.G., van Groningen K., et al.: International prognostic index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood* 86, 1995, s.1460-1463.
18. Hiddemann W., Longo D.L., Coiffier B., et al.: Lymphoma classification - the gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 88, 1996, s.4085-4089.
19. Christiansen I., Gidlof C., Kalkner K.M. et al.: Elevated serum levels of soluble ICAM-1 in non-Hodgkin's lymphomas correlate with tumour burden, disease activity and other prognostic markers. *Br.J.Haematol.* 92, 1996, s.639-646.
20. Ichikawa A., Hotta T., Takagi N. et al.: Mutations of p53 gene and their relation to disease progression in B-cell lymphoma. *Blood* 79, 1992, s.2701-2707.
21. Koduru P.R.K., Raju K., Vadmal V. et al.: Correlation between mutation in p53, p53 expression, cytogenetics, histologic type and survival in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90, 1997, s.4078-4091.
22. Kwak L.W., Wilson M., Weiss L.M. et al.: Similar outcome of treatment of B-cell and T-cell diffuse large cell lymphomas: The Stanford experience. *J.Clin.Oncol.* 9, 1991, s.1426-1431.
23. Lehtinen T., Aine R., Kellokumpu-Lehtinen P., Hakala T., et al.: Evaluation of plasma levels of thymidine kinase and mutated p53 in 81 patients with newly diagnosed malignant lymphoma. *Acta Oncol.* 32, 1993, s.779-781.
24. Lepage E., Gisselbrecht C., Haioun C. et al.: Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: Application to LNH-87 protocol. *Ann.Oncol.* 4, 1993, s.651-656.
25. Litam P., Swan F., Cabanillas F. et al.: Prognostic value of serum β 2-microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann.Intern.Med.* 114, 1991, s.855-860.
26. 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.
27. Miller T.P., Grogan T.M., Dahlberg S. et al.: Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: A prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 83, 1994, s.1460-1466.
28. Nicolaides C., Dimou S., Pavlidis N.: Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *The Oncologist* 3, 1998, s.189-197.
29. Ristamaki R., Joensuu H., Lappalainen K. et al.: Elevated serum CD44 level is associated with unfavorable outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90, 1997, s.4039-4045.
30. Sander C.A., Yano T., Clark H.M. et al.: p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood* 82, 1993, s.1994-2000.
31. Seymour J.F., Talpaz M., Cabanillas F. et al.: Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large cell lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 13, 1995, s.575-582.
32. 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.
33. Shipp M.A.: Prognostic Factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has „high-risk“ disease? *Blood* 83, 1994, s.1165-1173.
34. Suki S., Swan F., Tucker S., et al.: Risk classification for large cell lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2 microglobulin, and thymidine kinase. *Leuk.Lymphoma* 18, 1995, s.87-92.
35. Swan F., Velasquez W.S., Tucker S. et al.: A new serologic staging system for large cell lymphomas based on initial β 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J.Clin.Oncol.* 7, 1989, s.1518-1527.
36. Teral M., Lopez-Guillermo A., Bosch F. et al.: Expression of the adhesion molecule ICAM-1 in non-Hodgkin's lymphoma: Relationship with tumor dissemination and prognostic importance. *J.Clin.Oncol.* 16, 1998, s.35-40.
37. Tilly H., Rossi A., Stamatoullas A. et al.: Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 84, 1994, 1043-1049.
38. Warzocha K., Salles G., Bienvu J. et al.: Tumor necrosis factor ligand-receptor system can predict treatment outcome in lymphoma patients. *J.Clin.Oncol.* 15, 1997, s.499-508.
39. Wilson W.H., Teruya-Feldstein J., Fest T., et al.: Relationship of p53, bcl-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 89, 1997, s.601-609.
40. Winter J.N., Andersen J., Variakojis D. et al.: Prognostic implications of ploidy and proliferative activity in the diffuse, aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 88, 1996, s.3919-3925.