

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI**

HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA

**MODERNÍ PROGNOTICKÉ FAKTORY
FOLIKULÁRNÍHO LYMFOMU**

MUDr. Vít PROCHÁZKA

Doktorská dizertační práce

Olomouc, 2011

INIMICUS ULTIMUS DESTRUENDUS MORS EST

J. R.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně a všechny zdroje informací, které jsem použil, jsem uvedl v seznamu literatury.

V Olomouci dne 1. března 2011

Vít Procházka

<u>Obsah</u>	strana
1. Přehled použitých zkratk	5
2. Souhrn dizertační práce	6
3. Přehled klíčových slov	8
4. Úvod	9
4.1. Definice	9
4.2. Epidemiologie	9
4.3. Etiologie a patogeneza	9
4.4. Klinické projevy	10
4.5. Diagnostika a určení stadia FL	11
4.6. Klasifikace FL	12
4.8. Léčba	15
4.9. Terminologie hodnocení léčebné odpovědi	16
4.10. Léčba FL na HOK FNO	17
5. Cíle dizertační práce	23
6. Statistické metody	24
7. Vlastní práce	25
7.1. Soubor nemocných a analýza přežití	25
7.2. Přínos konvenčních prognostických faktorů	52
7.3. Přínos moderních prognostických faktorů	61
7.4. Multivariační analýza prognostických faktorů	87
8. Závěry vyplývající z provedených analýz	90
9. Seznam tabulek a grafů	93
10. Seznam literatury	97
11. Seznam publikací autora	108

Poděkování

Touto cestou bych rád vyjádřil poděkování všem, kteří mi byli nápomocni při zpracování této disertační práce.

Na prvním místě bych chtěl poděkovat mému školiteli prim. doc. MUDr. Tomáši Papajíkovi, CSc., který mne již od studentských let vedl svým osobním příkladem k zájmu o medicínu i o vědu v medicíně.

Rád bych vyjádřil díky panu profesorovi Karlu Indrákovi za cenné rady při zpracování práce a za nadhled při následných korekturách textu.

Významná část práce se opírá o výsledky molekulárně – cytogenetických vyšetření, za což patří poděkování celému kolektivu pracovníků.

Jmenovitě bych rád vyjádřil své díky Mgr. Šárce Rožmanové, Mgr. Janě Gazdové, RNDr. Martině Divoké a prof. RNDr. Marii Jarošové.

Statistická analýza dat by nebyla možná bez vstřícného přístupu Mgr. Kateřiny Langové, PhD. z Ústavu biofyziky LF UP Olomouc.

Největší dík patří mé ženě Kateřině, která nesla velmi statečně mé pracovní vytížení.

Některé části této práce vznikly s podporou grantu LF-2011-006 a VZ MŠMT 6198959205.

1. PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

ASCT	autologní transplantace krvevorných buněk
B2M	beta-2-mikroglobulin
Bcl-2/IgH	fúzní transkript genu bcl-2 a genu pro těžký řetězec imunoglobulinu
BLNI	British National Lymphoma Investigation Group, britská odborná skupina pro výzkum lymfomů
Ca-125	tumormarker glykoproteinové rodiny
CI	interval spolehlivosti
CR	kompletní remise
CRm	molekulární kompletní remise
FcR	receptor pro Fc fragment imunoglobulinu
FISH	fluorescenční in situ hybridizace
FL	folikulární lymfom
FLIPI	mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfom
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires, francouzská odborná skupina pro studium folikulárního lymfomu
NHL	nehodgkinovy lymfomy
OS	celkové přežití
PCR	polymerázová řetězová reakce
PD	progresivní choroba
PFS	přežití bez progresu/relapsu lymfomu
PET/CT	pozitronová emisní tomografie - počítačová tomografie
PKB	periferní krvevorné buňky
PR	parciální (částečná) remise
REAL	revidovaná evropsko-americká klasifikace lymfomů
SD	stabilní choroba
sIL-2R	solubilní receptor pro interleukin 2
s-TK	sérová thymidinkináza
WHO	Světová zdravotnická organizace

2. SOUHRN DIZERTAČNÍ PRÁCE

Úvod

Folikulární lymfom představuje zástupce nehodgkinových lymfomů z B-buněk. Vzniká nádorovou transformací periferního B-lymfocyty. Hlavním rysem onemocnění je defekt apoptózy, který vede k akumulaci nádorových buněk zejména v lymfoidních orgánech a kostní dřeni. FL byl tradičně považován za indolentní a typicky relabující onemocnění, současné poznatky však ukazují nejen na značnou interindividuální variabilitu klinického průběhu.

Byla publikována řada prognostických faktorů, z nichž většina byla sdružována do prognostických indexů. Celosvětově nejpoužívanější prognostický nástroj je index FLIPI, který byl však sestaven v období před zavedením terapie rituximabem a riziku uzpůsobené terapie.

Cílem práce bylo retrospektivně zhodnotit podrobně analyzovat léčebné výsledky a přežití populace pacientů s FL, kteří byli diagnostikováni a léčeni na Hemato-onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc mezi léty 1993 a 2010 a analyzovat výskyt a význam konvenčních i moderních prognostických faktorů.

Výsledky:

Analyzovali jsme léčebné výsledky a přežití populace 209 pacientů s FL. Potvrdili jsme přínos rituximabu na prodloužení intervalu do progresu choroby a rovněž významný příznivý efekt udržovací léčby na prodloužení intervalu do progresu a celkového přežití.

V rámci analýzy faktorů sdružených ve FLIPI byl jako signifikantní prediktivní faktor rozpoznán pouze věk nad 60 let. Skóre FLIPI jako takové signifikantně stratifikuje v celé populaci pouze mezi středním a vysokým rizikem a nízkým a vysokým rizikem nízká a střední kategorie rizika splývá. V případě subanalýzy populace léčené riziku uzpůsobenou terapií FLIPI zcela ztrácí schopnost predikce prognózy a to jak pro OS tak pro PFS.

Analýza významu moderních serologických parametrů prokázala jejich potenciál v hodnocení prognózy. Hladina B2M, s-TK, sIL-2R stanovená při diagnóze predikuje (s výjimkou s-TK v případě PFS) jak celkové přežití, tak čas do progresu nemoci. Jako velmi perspektivní se jeví i stanovení hladiny sIL-2R.

Analýza významu dosažení molekulární remise po první linii terapie ukazuje, že nemocní z ní významně profitují. Naproti tomu nedosažení CRm je spojeno nejen s vyšším rizikem relapsu lymfomu, ale i úmrtí. Hodnocení CRm si zejména v případě PFS zachovává robustní prediktivní sílu i v éře intenzivní, riziku uzpůsobené terapie.

Polymorfismus FcγRIIIA nemá v populaci léčené prognosticky stratifikovaným přístupem žádný dopad na výsledky léčby ani přežití nemocných. Nemocní také shodně profitují z udržovací imunoterapie. Efekt intenzity léčby pravděpodobně překonává nepříznivý vliv nízkoafinitní varianty FcγRIIIA.

Závěr:

V souboru nemocných s FL byl zhodnocen výskyt a význam konvenčních prognostických faktorů sdružených ve FLIPI a moderních prognostických parametrů jako jsou hladiny sérových tumormarkerů, polymorfismus genů protinádorové imunity a dosažení molekulární remise.

Řada konvenčních prognostických faktorů ztrácí v populaci moderně léčených pacientů svoji sílu. Naproti tomu některé serologické parametry a zejména stanovení molekulární remise jsou užitečnými pomocníky při hodnocení prognózy nemocných.

3. KLÍČOVÁ SLOVA

Folikulární lymfom – prognostické faktory – polymorfismus Fc receptorů – molekulární remise – beta-2-mikroglobulin – sérová thymidinkináza – receptor pro interleukin 2 – Ca-125

4. ÚVOD

4.1. Definice

Folikulární lymfom (FL) představuje zástupce nehodgkinových lymfomů (NHL) z B-buněk. Vzniká nádorovou transformací periferního B-lymfocyту. Hlavním rysem onemocnění je defekt apoptózy, který vede k akumulaci nádorových buněk zejména v lymfoidních orgánech a kostní dřeni. FL byl tradičně považován za indolentní a typicky relabující onemocnění (44), současné poznatky však ukazují nejen na značnou interindividuální variabilitu klinického průběhu, ale i na možnost navození velmi dlouhodobé remise (36, 96).

4.2. Epidemiologie

FL v západních zemích Evropy a USA tvoří kolem 30 % všech NHL (68), v regionu střední Evropy (České republiky) se, na základě dat registru Kooperativní lymfomové skupiny incidence FL, pohybuje v řádu 19 % (99). Onemocnění se manifestuje typicky ve středním věku s mediánem kolem 50 let, přičemž incidence plynule narůstá do 65 let věku. Incidence FL v Euro-americké bělošské populaci dosahuje 3,85 případů / 100.000 obyvatel u mužů a 3,31 případů / 100.000 obyvatel u žen (90).

4.3. Etiologie a patogeneze

Etiologie FL není jednoznačně objasněna. Významnou úlohu v patogenezi lymfomů jistě hrají stavy s primárně nebo sekundárně sníženou buněčnou imunitou, působení onkogenních lymfotropních virů či vliv chemických látek v prostředí jako například organických rozpouštědel, herbicidů apod. Lymfomageneze je vícestupňový proces, ve kterém hraje významnou úlohu deregulace genů apoptózy a vztah buněk lymfomu a mikroprostředí lymfoidní tkáně (16, 23, 24, 42). Typickou genetickou abnormalitou folikulárního lymfomu je translokace BCL-2 genu do oblasti spouštěče exprese genu pro těžký řetězec imunoglobulinu (immunoglobulin heavy chain gene, IgVH), která vede k expresi Bcl-2 onkogenu a následně ke zvýšené tvorbě bcl-2 proteinu (57, 72). Tato genetická událost se považuje

za natolik klíčovou v procesu klonální evoluce FL, že zmíněná translokace slouží i jako jeden z podpůrných diagnostických rysů (96). Zmíněná translokace je důležitý, nicméně nedostatečný krok v genezi FL (60, 91), významná úloha v klonální evoluci onemocnění se připisuje imunologickému vztahu buněk tumoru a mikroprostředí (10, 97). Mikroprostředí lymfatické uzliny je tvořeno buňkami imunitního systému, které nejsou součástí nádorového klonu, avšak mají klíčovou úlohu pro patogenezi a ovlivňují výsledný klinický obraz FL (11). Nádorové elementy FL jsou v aktivně interaktivním vztahu zejména s tkáňovými makrofágy a CD4 T-lymfocyty (27, 28, 48). Vzájemné ovlivnění buněk lymfomu a mikroprostředí mízní uzliny má, zdá se, významný vliv na chování lymfomu, léčebnou odezvu a v důsledku na celkovou prognózu nemocného (18, 19, 20).

4.4. Klinické projevy

Klinické projevy FL lze rozdělit na projevy lokální a celkové. Lokální projevy lymfomu se odvíjejí od místa manifestace. Nodální formy FL se projevují jako lokalizované, častěji však generalizované nebolestivé zvětšení uzlin - lymfadenomegalie. Jednotlivé uzliny mohou splývat a v extrémních případech vytvářet tzv. uzlinovou masu (bulk >7 cm) se zavzetím velkých nervově cévních svazků. Nemocní s velkou masou nádoru mohou mít obtíže vyplývající z útlaku cév a dutých orgánů. Častým nálezem u pokročilých forem FL je hepato-splenomegalie a infiltrace kostní dřeně s následnou cytopenií. Vzácnější jsou primárně extranodální formy FL, které se projevují dle místa svého výskytu – nejčastěji jde o indolentní kožní formy tohoto onemocnění.

Systémové příznaky FL jsou nespecifické – nejčastěji jde o tzv. B-symptomy (úbytek hmotnosti, noční pocení a horečky neinfekčního původu).

4.5. Diagnostika a určení stadia FL

Diagnóza FL by měla být vždy stanovena na základě kvalitní biopsie. Diagnostickým standardem je provedení panelu imunohistochemického vyšetření, v případě dostupnosti materiálu též provedení molekulárně genetických a cytogenetických vyšetření a vyšetření průtokovou cytometrií. Cílem je uzavření diagnózy v souladu s diagnostickými kritérii WHO klasifikace hematologických neoplasií. V případě FL jde o přesné určení stupně malignity (gradingu) lymfomu a odlišení od případné transformace lymfomu do vyššího stadia malignity (63). Pomocí imunohistochemie prokazujeme příslušnost nádoru k B-lymfocytární řadě (CD20 antigen), detekujeme bcl-2 protein, stanovujeme proliferační aktivitu lymfomu (Ki-67 index). Klíčové je odlišení jiných typů lymfoproliferací – nejčastěji lymfomu z buněk pláštěvé zóny (pozitivita CD5, bcl-1), lymfomu z malých lymfocytů (pozitivita CD5, negativita bcl-2) a lymfomu marginální zóny.

Molekulárně cytogenetické metody detekují translokaci (14;18) na úrovni cytogenetické (FISH), popřípadě na úrovni DNA (PCR). Výhodou metody FISH je možnost průkazu i tzv. kryptické translokace (6). Výhodou metod kvalitativní nested PCR je vysoká senzitivita metody, umožňující citlivý monitoring nádorového klonu a hodnocení tzv. molekulární remise FL (75). Metody průtokové cytometrie mohou detekovat klonální populaci buněk FL v suspenzi uzliny, aspirátu kostní dřeně, popřípadě ve výpotcích, ascitu či v mozkomíšním moku.

Integrální součástí diagnostického procesu FL je přesné stanovení stadia lymfomu pomocí zobrazovacích metod. V posledních letech si dominantní úlohu díky suverénní senzitivě a specificitě vydobyl celotělový scan fúzující výsledky pozitronové emisní tomografie a počítačové tomografie (PET/CT) (50, 51). Kombinace precizního zobrazení pomocí kontrastního celotělového CT a funkčního zobrazení nádorové tkáně (PET) umožňuje nejen přesné stanovení stadia lymfomu (47, 57, 61), ale díky stanovení míry metabolické aktivity (SUVmax) buněk nám umožňuje odhadnout i míru proliferační aktivity lymfomu u konkrétního nemocného. (7, 49, 76, 109).

Přes nadějný zobrazovací potenciál PET/CT v extranodálních lokalitách (73), je stále standardem vyšetření mimouzlinových ložisek lymfomu – rutinně zejména vyšetření kostní dřeně s využitím imunofenotypizace, molekulární cytogenetiky a molekulární genetiky.

4.6. Klasifikace FL

Do roku 2000 byl FL klasifikován tříděn dle klasifikace REAL (45). V roce 2000 byla publikována moderní WHO klasifikace, která synteticky spojuje nejen poznatky morfologické, ale také klinické a obohacuje klasifikaci o výsledky molekulárně-cytogenetických metod (2, 53).

4.7. Prognostické faktory FL

Prvními klinickými prognostickými kritérii, která měla vztah k léčebnému rozhodování, byla doporučení francouzské Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) (8, 21) a British National Lymphoma Investigation Group (BNLI) (31). Kritéria, která byla publikována mezi léty 1985 a 1990 měla identifikovat nemocné s aktivním onemocněním a velkou masou nádoru (high tumor burden), kteří již vyžadovali léčbu.

V roce 1993 byl publikován Mezinárodní prognostický index (International prognostic index, IPI), který se stal zlatým standardem pro určování prognózy nemocných s agresivními B-lymfomy (1). IPI byl opakovaně testován na souborech pacientů s FL a prokázal schopnost stratifikovat nemocné do skupin se signifikantně rozdílným přežitím. Přesto v případě FL a indolentních lymfomů není IPI optimálním prognostickým nástrojem: 1. index byl vytvořen na základě souboru nemocných s agresivním lymfomem; 2. proměnné, které mají význam u indolentních lymfomů, nebyly zohledněny a naopak některé faktory obsažené v IPI nemají v případě FL takovou prognostickou sílu (stav tělesné kondice) a 3. distribuce nemocných do jednotlivých rizikových skupin byla velmi nerovnoměrná.

Potřeba specifického prognostického indexu pro nemocné s FL vedla v roce 2004 k iniciaci mezinárodního projektu, který retrospektivně analyzoval celkové přežití (OS, overall survival) 4162 nemocných léčených mezi léty 1985 a 1992. Bylo identifikováno 8 nezávislých prognostických parametrů, z nichž bylo za účelem vytvoření indexu

vybráno pět: věk nad 60 let, hladina laktátdehydrogenázy nad horní limit, postižení více než 4 uzlinových lokalit, hladina hemoglobinu pod 120 g/l a pokročilé stádium nemoci dle Ann Arbor klasifikace. Vzniklý index byl nazván Mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfom (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) a proporcionálně rozdělil nemocné do tří skupin: nízkého, středního a vysokého rizika (94). Výpovědní hodnota FLIPI byla potvrzena v mnoha prospektivních studiích a to jak v případě dosud neléčených nemocných, tak v případě relabovaných pacientů (9, 33, 54, 65, 101). Přesto, že je hodnota FLIPI celosvětově používána jako zlatý standard, je důležité si uvědomit i historická a metodologická omezení tohoto skóre. V první řadě, FLIPI index byl postulován v éře před biologickou léčbou, a v době, kdy minimum pacientů bylo léčeno intenzivní (vysocedávkovanou) chemoterapií a autologní transplantací krvinek. Výpovědní hodnota tohoto indexu proto může být u středně a vysoce rizikových skupin nemocných omezená. Druhý problém představuje předpovědní cíl (endpoint) FLIPI, kterým je celkové přežití. Je možné, že v případě hodnocení doby do progresu (progression free survival, PFS) by skóre zahrnovalo i jiné proměnné. Doba do progresu (PFS) je z dnešního pohledu navíc mnohem praktičtější nástroj srovnání jednotlivých léčebných modalit u indolentních lymfomů. Díky zlepšení (prodloužení) přežití nemocných s FL by studie, která má cíl hodnotit OS trvaly neúnosně dlouho. Třetím nevýhodou FLIPI je, že netestovala řadu jiných známých robustních prognostických parametrů (hladina beta-2-mikroglobulinu), a to z důvodu nedostupnosti dat.

Tyto důvody vedly ke snaze vytvořit index nový, který by zahrnoval všechny relevantní moderní prognostické faktory a jehož primárním cílem by byla predikce doby do progresu (progression free survival, PFS). Odborná skupina jednoho z otců původního FLIPI indexu prof. Philippe Solal-Célignyho publikovala v roce 2009 návrh nástupnického indexu pojmenovaného FLIPI 2. Autoři analyzovali prospektivně získaná data 832 nemocných, u nichž univariální analýza 15 klinických a laboratorních parametrů identifikovala pět nezávislých proměnných. Jsou to 2 faktory obsažené již ve FLIPI (věk nad 60 let a hladina hemoglobinu pod 120 g/l)

a tři nové: nejdelší rozměr největší uzlinové masy, postižení kostní dřene a již zmíněná hladina beta-2-mikroglobulinu (25). Ve srovnání s FLIPI je zřejmý akcent na co nejpřesnější zhodnocení velikosti nádorové masy. FLIPI 2 stratifikuje nemocné také do tří skupin, ovšem podle odlišného počtu rizikových faktorů: skupina nízkého rizika (0), středního rizika (1-2) a vysokého rizika (3 a více rizikových faktorů). Přes moderní přístup má FLIPI 2 skóre některá slabá místa. Na rozdíl od FLIPI indexu je rozdělení do skupin méně proporcionální (20 % vs 52 % vs 27 %). Studovaná populace zahrnovala jen 59 % nemocných léčených rituximabem a medián doby sledování souboru je krátký (38 měsíců). V rámci subanalýz sice FLIPI 2 potvrdilo svoji výpovědní hodnotu i rituximabem léčené populaci (4, avšak definitivní hodnota FLIPI 2 bude potvrzena teprve v prospektivních studiích.

Prognostické faktory sdružené v indexech IPI a FLIPI – tj. věk, hladina LDH, klinické stádium nemoci, hodnotu hemoglobinu a počet uzlinových lokalit považujeme za tzv. konvenční (klasické) faktory prognózy. V poslední dekádě se u moderně léčených nemocných začínají prosazovat i parametry, které nejsou v těchto indexech obsažené. Moderní (přidatné) prognostické faktory zahrnutí parametry nemoci reflektující velikost nádorové masy (beta-2-mikroglobulin, Ca-125), proliferační aktivitu buněk (sérová thymidinkináza, histologické proliferační indexy), vrozené dispozice nemocného (polymorfismy genů) i léčebnou odezvu (hodnocení molekulární remise).

Folikulární lymfom představuje dle současné úrovně vědomostí velmi heterogenní onemocnění. Zavedení monoklonálních protilátek do léčebné praxe přineslo zlepšení přežití ve všech rizikových skupinách nemocných. U pacientů s aktivním onemocněním a velikou masou nádoru je však prognóza po konvenční imunochemoterapii stále neuspokojivá. Cílem moderních prognostických schémat by mělo být správně a včas identifikovat právě tyto nemocné. Výsledkem by měl být individualizovaný léčebný přístup k nemocnému, který by co nejvíce reflektoval charakter jeho nemoci.

4.8. Léčba

Terapie je indikována u těch nemocných s FL, kteří splní kritéria pro její zahájení. Nejčastěji se jedná o nemocné s velikou nádorovou masou, B-symptomy, známkami infiltrace kostní dřeně nebo B symptomy. Tyto symptomy jsou shrnuty v mezinárodně používaných kritériích GELF 86 a BLNI.

Historicky používaný koncept monoterapie alkylačními cytostatiky byl nahrazen polychemoterapeutickými režimy s výrazně vyšší účinností. Díky tomu se osud nemocných v průběhu poslední dekády významně zlepšil, a k tomuto zlepšení zejména přispělo zavedením cílené léčby monoklonálními protilátkami (95).

V období před zavedením rituximabu převažoval názor, že FL je chronicky relabující onemocnění. Tomuto faktu byla podřízena strategie léčby chemoterapií nízké intenzity, bez zohlednění příslušného rizika konkrétního nemocného. Přes důkazy o významu kvality remise pro přežití nemocných, byly názory o nutnosti intenzivní léčby vysoce rizikových nemocných menšinové (56, 59, 100, 108). Léčebné úspěchy monoklonálních protilátek ale ukázaly, že je možné navodit dlouhodobou remisi a optimistické hlasy začaly hovořit dokonce o možnosti vyléčení těchto nemocných konvenční léčbou. Léčebný cíl v rituximabové éře se významně změnil – co nejméně toxická primoterapie má navodit dlouhodobou kompletní remisi, nejlépe podpořenou udržovací nebo konsolidační léčbou. Účinnost a tolerovatelná toxicita MoAb vedla ke vzniku konceptu chemo-imunoterapie – ke kombinacím dosud známých konvenčních schémat polychemoterapie s monoklonálními protilátkami nebo radio-imunoterapií.

Účinnost samotné protilátky a jejího konkomitantního či sekvenčního podání s chemoterapií byla potvrzena v řadě prospektivních randomizovaných klinických studií jak v primoterapii, tak v případě relapsu (32, 40, 62). Význam přidání monoklonální protilátky do indukční léčby na celkové přežití nemocných s B-lymfomy byl potvrzen pomocí metaanalýzy (92). Pro prodloužení remise byl prokázán signifikantní přínos aplikace interferonu alfa (87, 88), rituximabu (5, 43, 103, 104), popřípadě ibritumomab-tiuxetanu (67) v postremisní (udržovací) terapii.

4.9. Terminologie hodnocení léčebné odpovědi

Hodnocení léčebné odpovědi u nemocných s NHL je celosvětově standardizováno a řídí se tzv. klasickými Chesonovými kritérii (46) a v případě použití PET/CT tzv. revidovanými Chesonovými kritérii (47). Součástí hodnocení léčebné odpovědi by mělo být i kontrolní vyšetření kostní dřeně (je-li iniciálně postižena). U nemocných, kteří dosáhnou kompletní remise pomocí konvenčních kritérií, lze zpřesnit hodnocení kvality odpovědi molekulárně-genetickým vyšetřením. Pacienti, u nichž není detekovatelný transkript Bcl-2/IgH v kostní dřeni (je-li postižena) nebo v periferní krvi, jsou klasifikováni jako nemocní v molekulární remisi. Léčebná odpověď u nemocných v našem souboru byla hodnocena podle tzv. klasických Chesonových kritérií (tabulka č. 1).

Tabulka č. 1. Hodnocení léčebné odpovědi dle Chesona (48)

kompletní remise (CR)	vymizení všech klinických a radiologických známek nemoci, zmenšení lymfatických uzlin \leq 1,5cm, normalizace velikosti sleziny, negativní vyšetření KD
kompletní remise nepotvrzená (CRu)	zmenšení uzlin méně než 75 % původní velikosti
parciální remise (PR)	zmenšení uzlin o \geq 50 % původní velikosti, regrese extranodálního postižení o \geq 50 % velikosti (počtu ložisek), vyšetření KD je irelevantní
stabilní choroba (SD)	nesplnění kritérií pro PR a zároveň PD
progredující choroba (PD) (kritérium pro pacienty v PR a SD)	progrese uzlinových lokalit o \geq 50 % oproti stavu při hodnocení léčebné odpovědi nebo jakákoliv nová léze

relaps onemocnění (kritérium pro pacienty v CR a CRu)	nová léze nebo nárůst v oblasti původně postižených uzlinových lokalit o $\geq 50\%$
----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

4.10. Léčba FL na Hemato-onkologické klinice FN Olomouc

Léčba pacientů s lymfomy na HOK je striktně protokolární. Nemocní, kteří splnili kritéria zahájení léčby dle GELF (GELF), jsou léčeni dle celkového stavu a věku buďto riziku uzpůsobenou terapií nebo terapií nižší intenzity než odpovídalo riziku lymfomu.

Pacienti s dobrým stavem tělesné kondice a bez limitující komorbiditity jsou stratifikováni do tří ramen léčby s rozdílnou intenzitou (tabulka č. 4 a 5).

Zásadním stratifikačním kritériem je pečlivé vstupní posouzení rizika nemoci dle FLIPI (tabulka č. 2) a přítomnosti přídatných rizikových faktorů (tabulka č. 3):

1. Pacienti nízkého rizika dle FLIPI a bez kumulace nepříznivých přídatných prognostických znaků jsou léčeni bez ohledu na věk základní linií chemoterapie dle protokolu CHOP nebo jemu podobnému (CHVeP), případně fludarabinovým režimem. Standardem je podání 6 cyklů chemoterapie.
2. Pacienti středního rizika dle FLIPI mladší 65 let byli indikováni k intenzifikaci terapie historicky režimem ProMACE-cytaBOM, od roku 2001 byli léčeni dle sekvenčního protokolu chemoterapie.
3. Pacienti vysokého rizika dle FLIPI mladší 65 let s kumulací nepříznivých prognostických znaků byli léčeni protokolem ProMACE-cytaBOM, popřípadě sekvenčním protokolu chemoterapie. Chemosenzitivní nemocní, kteří dosáhli alespoň PR, byli konsolidováni vysoce dávkovanou chemoterapií (BEAM 200) s následnou autologní transplantací periferních krvetvorných buněk.

Nemocní, kteří by netolerovali adekvátně intenzivní způsob léčby (z důvodu věku nebo komorbidit) jsou léčeni terapií nižší intenzity. Například nemocný indikovaný k provedení ASCT v první linii, je léčen pouze sekvenčním protokolem bez ASCT (deeskalace z intenzity 3 ⇒ 2), případně základní linií terapie (deeskalace z intenzity 3 ⇒ 1) (tabulka č 4). Takoví nemocní byli považováni za populaci neléčenou dle rizika. Pacientům léčeným paliativně je aplikována léčba modifikovanými standardními protokoly dle tolerance nemocných. Od roku 2004 je nemocných jako součást nepaliativní indukční léčby vždy aplikována protilátka anti-CD20 rituximab.

Tabulka č. 2. Mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy (FLIPI)

FLIPI	Hodnocení FLIPI
-věk nad 60 let -stádium III a IV dle Ann Arbor -LDH nad normu -hladina hemoglobinu pod 120 g/l -postižení více jak 4 skupin lymfatických uzlin	FLIPI 0,1 – nízké riziko FLIPI 2 – střední riziko FLIPI 3,4,5 – vysoké riziko

Tabulka č. 3. Přídavné rizikové faktory u FL

Přídavné rizikové faktory	
B-symptomy Postižení 1 extranodálního orgánu u primárně nodálního lymfomu „Bulky“ choroba větší jak 7 cm (periferie, mediastinum, břicho) β-2-M ≥ 3,0 mg/l s-TK ≥ 13,5 U/l Hb < 120g/l	Ca-125 ≥ 40 U/ml 17p- Komplexní cytogenetické změny Vysoká proliferační aktivita nádorových buněk (Ki-67 > 50%) Expresse bcl-2 proteinu u DLCL (imunohistochemické stanovení) Přechod FL v DLCL

Tabulka č. 4. Komplexní stanovení rizika nemocných

nízké riziko (intenzita 1)	FLIPI 0 + max. 4 přídatné rizikové faktory FLIPI 1 + max. 2 přídatné rizikové faktory FLIPI 2 + max. 1 přídatný rizikový faktor
středně vysoké riziko (intenzita 2)	FLIPI 1 + 3 a více přídatných rizikových faktorů FLIPI 2 + 2 a více přídatných rizikových faktorů
vysoké riziko (intenzita 3)	FLIPI 3, 4, 5

Tabulka č. 5. Stratifikace nemocných do jednotlivých léčebných ramen

nízké riziko	6 cyklů CHOP, CHOP-like nebo fludarabinového režimu ± rituximab
středně vysoké riziko	Sekvenční imunochemoterapie nebo režim ProMACE-CytaBOM ± rituximab
vysoké riziko	Sekvenční imunochemoterapie nebo režim ProMACE-CytaBOM s následnou vysoce dávkovanou chemoterapií (BEAM) a autologní transplantací periferních krvetvorných buněk (PKB)

4.10.1. Použité protokoly chemoterapie

a) rameno nízkého rizika

Chemoterapie R-CHOP-21. 6 cyklů terapie, jednotlivé cykly opakovat v intervalu 21 dní.

Tabulka č. 6. Složení chemoterapie R-CHOP

Lék	Dávka	Den podání
Rituximab	375 mg/m ²	1. den
Cyclophosphamid	850 mg/m ²	1. den
Adriablastin	40 mg/m ²	1. den
Prednison	40 mg/m ²	1.- 5. den

b) rameno středního rizika

Aplikace Sekvenční imuno(R)chemoterapie nebo režimu ProMACE-cytaBOM.

Tabulka č. 7. Schéma sekvenční imuno(R)chemoterapie

Terapie	Den podání v protokolu
R-PACEBO	1. den
R-PACEBO	22. den
R-IVAM	43. den
R-PACEBO	71. den
R-PACEBO	92. den
R-HAM	113. den
R	150. den (± 7 dnů)
R	171. den (± 7 dnů)

Tabulka č. 8. Složení chemoterapie R-PACEBO

Lék	Dávka	Den podání
Rituximab	375 mg/m ²	1. den
Cyclophosphamid	850 mg/m ²	1. den
Adriablastin	40 mg/m ²	1. den
Etoposid	200 mg/m ²	1. den
Prednison	40 mg/m ²	1. - 14. den
Bleomycin	10 mg/m ²	8. den
VCR	2 mg	8. den

Tabulka č. 9. Složení chemoterapie R-IVAM

Lék	Dávka	Den podání
Rituximab	375 mg/m ²	1. den
Ifosfamid	1500 mg/m ²	1. - 5. den
Uromitexan	1200 mg	1. - 5. den
Etoposid	150 mg/m ²	1. - 3. den
Cytosin-arabinosid	100 mg/m ²	1. - 3. den
Methotrexat	3 g/m ² kontinuální infuze 24 hodin	5. den
Ca-leucovorin	25mg/m ² co 6 hodin	6./7. -10. den (první dávka za 12 hod. po ukončení MTX)

Tabulka č. 10. Složení chemoterapie R-HAM

Lék	Dávka	Den podání
Rituximab	375 mg/m ²	1. den
Cytosin-arabinosid	2 g/m ² 2xdenně	1. - 2. den
Mitoxantron	10 mg/m ²	2. - 3. den

Tabulka č. 11. Složení chemoterapie ProMACE-CytaBOM

Lék	Dávka	Den podání
Cyklofosamid	650 mg/m ²	1. den
Adriablastin	25 mg/m ²	1. den
Etoposid	120 mg/m ²	1. den
Prednison	60 mg/m ²	1. - 14. den
Bleomycin	5 mg/m ²	8. den
Vinkristin	2 mg	8. den
Metotrexát	120 mg/m ²	8. den
Ca-leukovorin	25 mg/m ²	4 dávky po 6 hodinách (1. dávka za 24 hodin po podání metotrexátu)

c. Rameno vysokého rizika

Sekvenční imuno(R)chemoterapie s následnou vysoce dávkovanou terapií (BEAM) a autologní transplantací periferních kmenových buněk (PKB)

Tabulka č. 12. Schéma sekvenční imuno(R)chemoterapie zakončené transplantací PKB.

Terapie	Den podání v protokolu
R-PACEBO	1. den
R-PACEBO	22. den
R-IVAM	43. den
R-PACEBO	71. den
R-R-HAM	92. den
Rituximab VII	126. den
Rituximab VIII	147. den
BEAM + autologní transplantace	Po absolvování restážíování a příslušných předtransplantačních vyšetření

Chemoterapie R-PACEBO a R-IVAM je aplikována identicky jako u nemocných středního rizika nemoci.

Tabulka č. 13. Složení chemoterapie R-R-HAM a stimulace PKB

Lék	Dávka	Den podání
Rituximab	375 mg/m ²	1. den
Rituximab	375mg/m ²	5.den
Cytosin-arabinosid	2 g/m ² 2xdenně	6. den
Mitoxantron	10 mg/m ²	6. - 7. den
G-CSF	12 µg/kg/den rozděleně do dvou dávek	od poklesu granulocytů cca $0,5 \times 10^9/l$ - do sběru PBSC
Sběr PBSC	Optimálně >math>5 \times 10^6</math>/kg CD34+ Minimálně >math>2 \times 10^6</math>/kg CD34+	1. separace při vzestupu leukocytů nad cca $4,0 \times 10^9/l$

Tabulka č. 14. Složení chemoterapie (přípravného režimu) BEAM

Lék	Dávka	Den podání
BCNU	300 mg/m ²	Den -6
Etoposid	200 mg/m ²	Den -6 - 3
AraC	400 mg/m ²	Den -6 -3
Melfalan	140 mg/m ²	Den -2
Reinfúze PBSC	Optimálně >math>5 \times 10^6</math>/kg CD34+ Minimálně >math>2 \times 10^6</math>/kg CD34+	Den 0

5. CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

1. podrobně analyzovat léčebné výsledky a přežití populace pacientů s FL, kteří byli diagnostikováni a léčeni na Hemato-onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc mezi léty 1993 a 2010.
2. analyzovat výskyt a význam konvenčních prognostických faktorů
3. analyzovat prognostický přínos moderních sérologických parametrů
4. analyzovat prognostický význam molekulární remise
5. analyzovat prognostický význam polymorfismu genu FcGR11A
6. provést multivariační analýzu vlivu konvenčních a moderních prognostických faktorů pro PFS a OS

6. STATISTICKÉ METODY

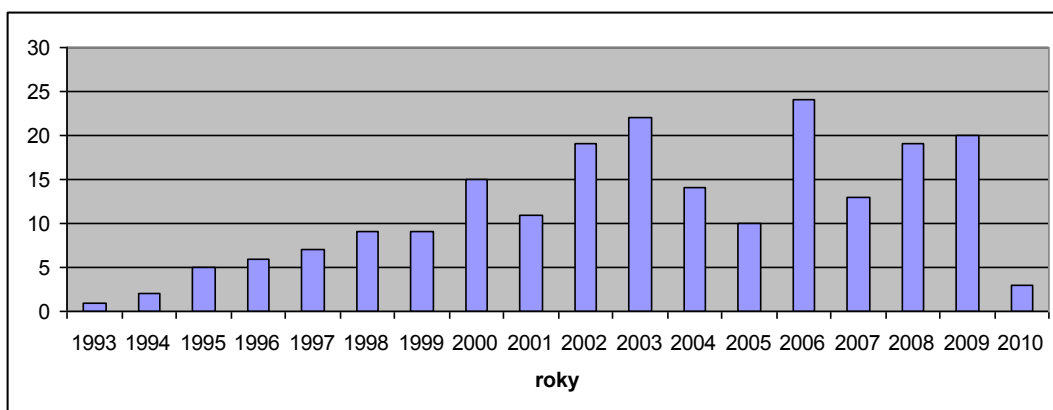
Data byla analyzována pomocí statistického software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (69). Celkové přežití (Overall survival, OS) bylo definováno jako čas od stanovení diagnózy do doby posledního sledování (censored observation) nebo do data úmrtí z jakékoliv příčiny (failed observation). Interval do progrese choroby (Progression Free Survival, PFS) byl definován jako čas od diagnózy do okamžiku dokumentované progrese nemoci, relapsu nebo úmrtí (failed observation) nebo do data posledního sledování (censored observation). U nemocných, kteří byli po stanovení diagnózy po nějaký čas sledování (watch and wait strategie) byl PFS kalkulován od zahájení 1. linie léčby. Křivky přežití byly vypočítány na základě algoritmů dle Kaplan-Meierovy metody (52), srovnání rozdílů mezi křivkami přežití bylo provedeno pomocí log-rank testu. Srovnání parametrů s nenormální distribucí bylo provedeno pomocí dvou-stranného Mann-Whitney testu, normalita distribuce byla posuzována pomocí metody Kolmogorov-Smirnov. Srovnání distribuce znaků v různých skupinách bylo analyzováno pomocí Fischerova exaktního testu. Hladina významnosti všech testů byla stanovena na $p=0.05$.

Univariační analýza byla provedena pomocí chi square a log rang testů, multivariační analýza pak pomocí metod Coxovy regrese (Stepwise multiple regression model).

7. VLASTNÍ PRÁCE

7.1. SOUBOR NEMOCNÝCH

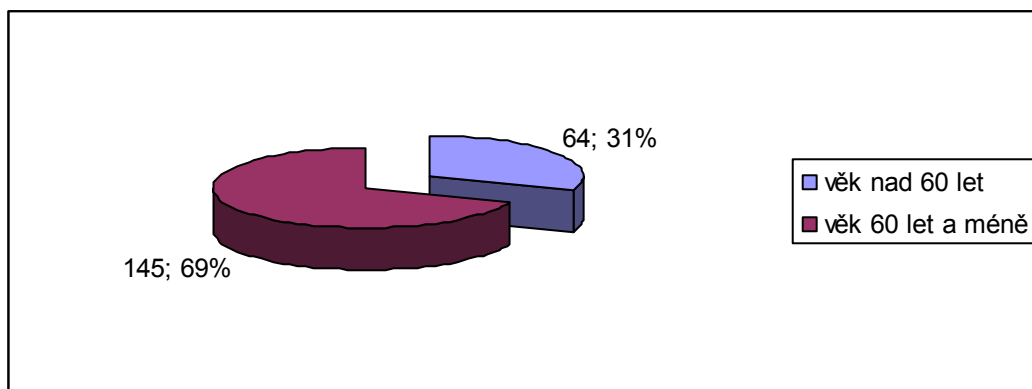
Soubor nemocných tvořilo 209 jedinců s biopticky ověřenou diagnózou folikulárního lymfomu, kteří byli stážováni a léčeni na Hemato-onkologické klinice FNOL a LF UP v Olomouci mezi léty 1993-2010. Graficky jsou zpracovány počty nemocných zařazených do analýzy podle roku diagnózy (graf č. 1), tabulka č. 15 shrnuje charakteristiky souboru podle pohlaví a věku, věkové rozložení souboru pak znázorňuje také graf č. 2.



Graf č. 1. Distribuce pacientů dle roku diagnózy

Tabulka č. 15. Základní charakteristiky souboru nemocných s FL

Počet nemocných	209
Počet mužů	71
Počet žen	138
Poměr muži / ženy	0,51
Věk (medián)	54 let
Věk (průměr)	54,5 roku
Věk (rozmezí)	29 – 84 let



Graf č. 2. Věkové rozložení souboru

FL byl v letech 1995 -2000 klasifikován podle REAL klasifikace (47) a následně podle její aktualizované a dopracované verze, která byla přijata jako součást WHO klasifikace nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně. Jednotlivé rozdělení histopatologických typů FL klasifikovaných dle WHO schématu shrnuje tabulka č. 16.

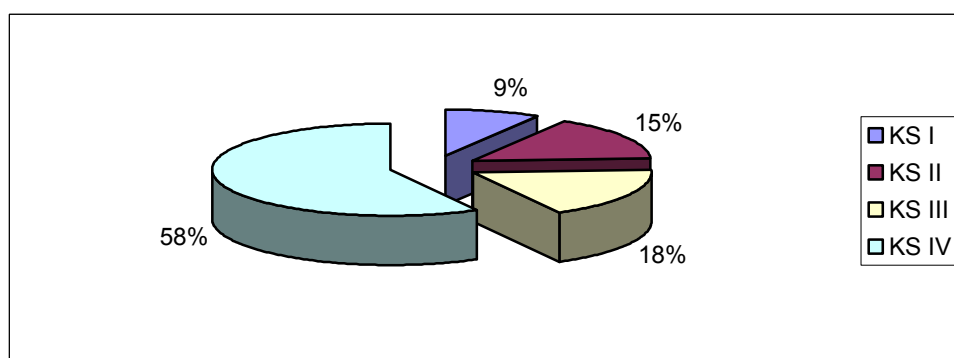
Vzorek tkáně byl fixován formaldehydem, zalit do parafinového bločku, zpracován a následně barven klasickou metodou hematoxylinem a eosinem. U všech nemocných bylo dále použito imunohistochemické vyšetření s protilátkou proti CD20 antigenu, v drtivé většině případů i proti bcl-2 antigenu, další protilátky byly do imunohistochemického vyšetřovacího panelu zařazovány postupně, tak jak byla potvrzována data o jejich diagnostickém a diferenciálně diagnostickém přínosu a tak, jak byly komerčně dostupné pro rutinní použití.

Tabulka č. 16. Zastoupení morfologických variant FL dle histologického gradingu

Morfologické varianty FL (grading)	Počet pacientů (n=167)
FL, grade 1	59
FL, grade 2	69
FL, grade 3 (blíže neurčen)	16
FL, 3a	4

FL, 3b	1
FL s rysy DLBCL	8

Klinické stádium nemocných bylo stanoveno v souladu se stážovacím systémem Ann Arbor (48, 49) za pomoci zobrazovacích metod (CT, PET/CT), standardem bylo vyšetření kostní dřeně cytologicky, histopatologicky a pomocí průtokové cytometrie. U vybraných nemocných bylo provedeno i molekulárně genetické vyšetření periferní krve a / nebo kostní dřeně. V případě postižení extranodálních lokalit mimo kostní dřeň byla provedena dodatečná vyšetření specifická pro danou lokalitu (např. endoskopie) s cílem bioptické verifikace postižení mimouzlinové lokality. Klinické stádium bylo stanoveno u 208 nemocných, většina pacientů (75,6 %) byla diagnostikována v pokročilém stádiu nemoci III nebo IV.

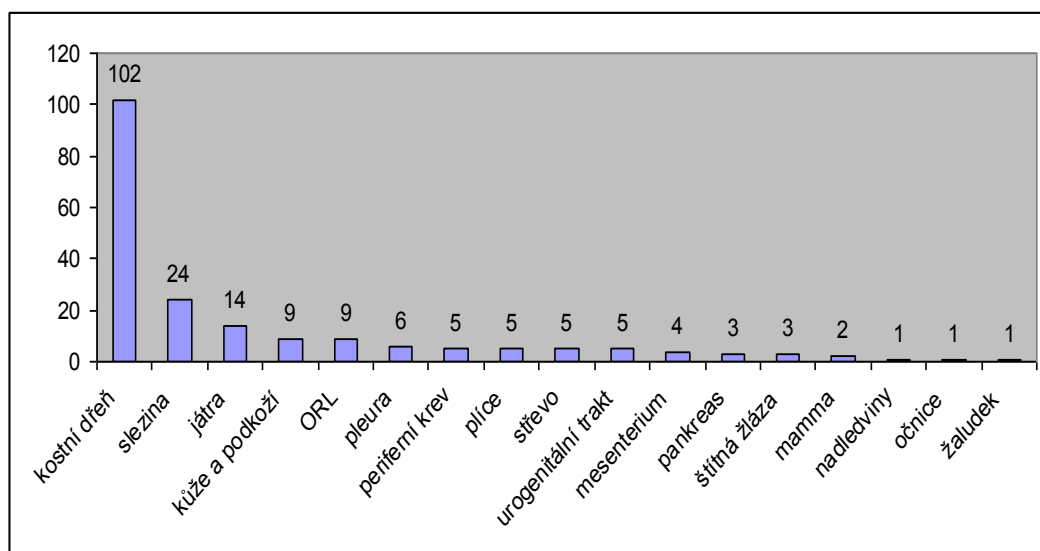


Graf. č. 3. Zastoupení jednotlivých stádií lymfomu dle systému Ann Arbor

Přítomnost tzv. B symptomů (úbytek na váze, febrilie neinfekčního původu, noční pocení) byla zjištěna u 72 (34,6 %) nemocných. B-symptomy byly signifikantně častěji přítomny u nemocných s velkou masou nádoru – většina (60 / 72) pacientů s B-symptomy měla pokročilé stadium lymfomu ($p=0,05$).

Postižení kostní dřeně u nemocných s FL je časté, infiltrace byla prokázána u 102 / 198 nemocných (51 %). Extranodální postižení lymfomem mimo postižení KD bylo zjištěno u 85 nemocných (44 %).

Součástí sťažovacího procesu nemocných bylo, za účelem stanovení FLIPI skóre, určení počtu postižených nodálních lokalit, popřípadě rozhodnutí, zda se jedná o onemocnění s masou nádoru větší než 7cm – tzv. „bulky“.

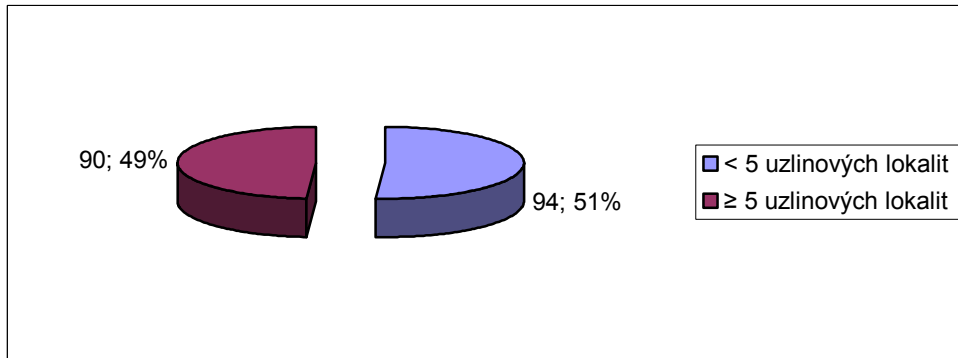


Graf č. 4. Spektrum postižení extranodálních lokalit potvrzených pomocí sternální punkce, imunofenotypizace krve a tělesných tekutin, biopsie resp. PET/CT

Tabulka č. 17. Samostatně hodnocené lokality lymfatických uzlin z hlediska jejich možného postižení lymfomem.

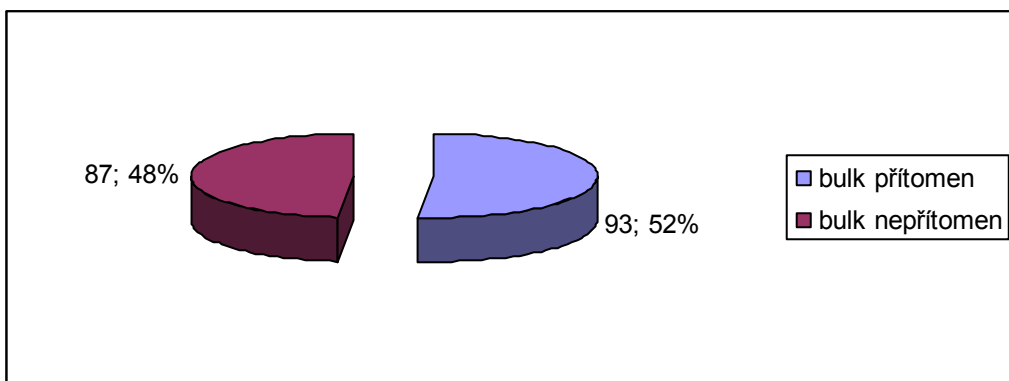
Levé krční	Pravé krční
Levé supraklavikulární	Pravé supraklavikulární
Levé axilární	Pravé axilární
Levé hilové	Pravé hilové
Mediastinální	Celiakální
Lienální	Hepatální
Paraaortální	Mezenterální
Levé ilické	Pravé ilické
Levé inguinální	Pravé inguinální

Počet postiženým uzlinových lokalit byl stanoven u 184 nemocných. V 90 případech (48,9 %) bylo prokázáno postižení pěti a více lokalit.



Graf. č. 5 Zastoupení nemocných dle počtu postižených uzlinových lokalit.

Uzlinová masa větší než 7 cm byla při diagnóze detekována u 93 / 180 nemocných (51,7 %). Bulky choroba byla signifikantně častěji přítomna u nemocných s vyšší počtem postižených uzlinových lokalit ($p < 0,001$).



Graf. č. 6. Zastoupením nemocných dle přítomnosti uzlinové masy >7cm (bulk)

U všech nemocných byl při diagnóze proveden krevní obraz s diferenciací leukocytů. Pro účely analýzy byly sledovány následující parametry – hladina hemoglobinu, počet leukocytů, počet krevních destiček a absolutní počet lymfocytů v periferní krvi.

Ze sérologických parametrů, resp. prognostických faktorů byly u většiny pacientů sledovány hladiny LDH, beta-2-mikroglobulinu, sérové tymidinkinázy, sérové hladiny antigenu Ca-125 a receptoru pro interleukin-2. Vstupní laboratorní parametry pacientů jsou sumarizovány v tabulce č. 18.

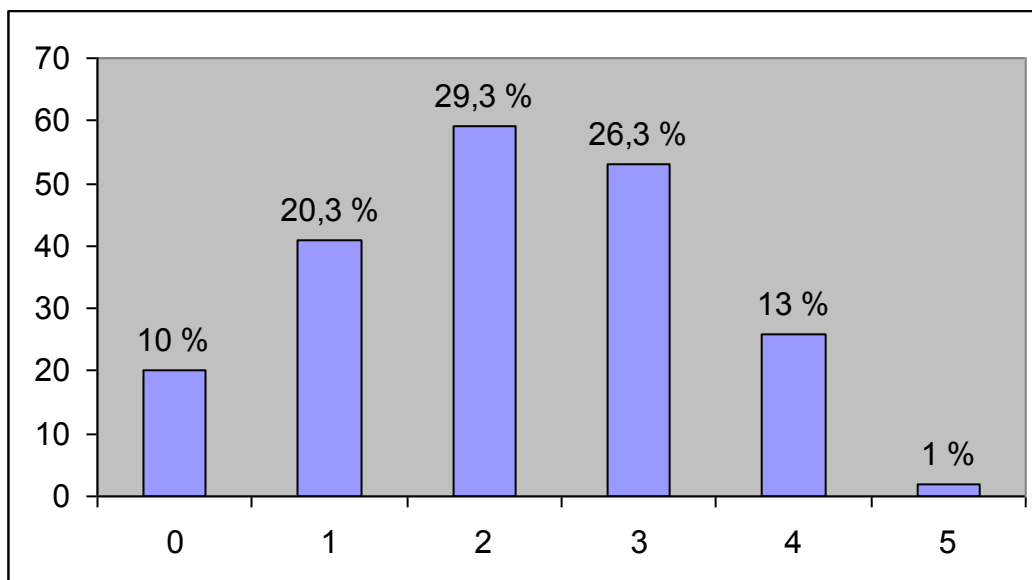
Tabulka č. 18. Hodnoty krevního obrazu a serologických prognostických parametrů při diagnóze onemocnění

Parametr	Medián	Rozmezí
Hemoglobin (g/l)	134	84 - 172
Leukocyty ($10^9/l$)	6,87	2,09 – 42,1
Lymfocyty ($10^9/l$)	1,91	0,52 – 35,5
Trombocyty ($10^9/l$)	219	4 - 491
LDH	5,2	0,41 - 27
beta-2-mikroglobulin	2,71	1,11-14,2
s-TK	11,8	1,6 - 100*
CA-125	24,8	3,5 - 746
IL-2R	132,4	2 - 990

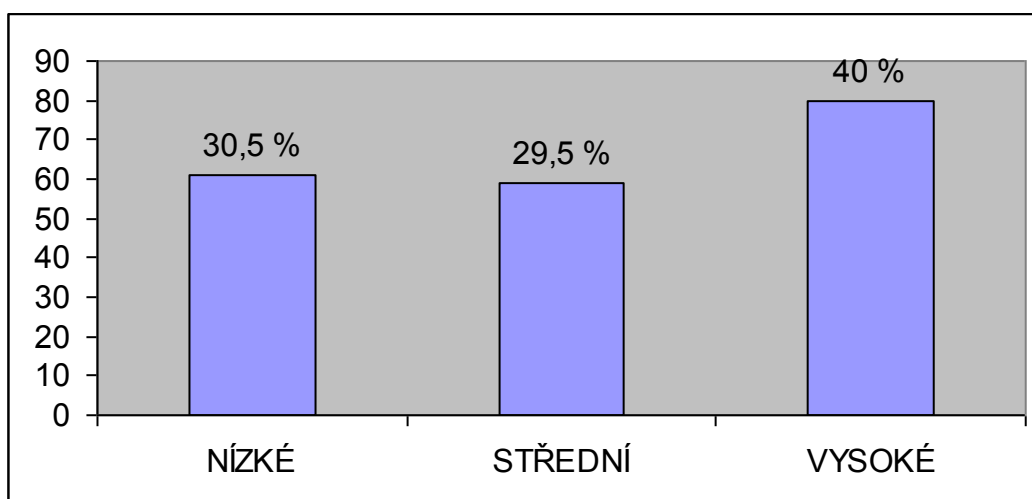
*Horní hranice detekce TK je 100 IU/ml, v případě 7 nemocných byl vydán výsledek >100 IU/ml. Přesná hodnota hladiny u těchto pacientů není známa.

Stanovení vstupního rizika nemocných dle FLIPI bylo v době diagnózy možné u 200 z 209 nemocných (96 %). Celkem 20 nemocných nemělo žádný rizikový znak (FLIPI 0), 41 nemocných mělo alespoň jeden znak (FLIPI 1), 59 pacientů vykazovalo přítomnost 2 rizik (FLIPI 2), 53 nemocných mělo přítomny současně 3 rizikové faktory (FLIPI 3), 26 nemocných mělo přítomny 4 (FLIPI 4) a 2 nemocní 5 rizikových faktorů (FLIPI 5) (graf č. 7).

Nemocní byli proporcionalně rozdělení do tří rizikových podskupin: nízkého rizika (FLIPI 0-1), středního rizika (FLIPI 2) a vysokého rizika (FLIPI 3-5), (graf č. 8).



Graf. č. 7. Podskupiny nemocných dle dosaženého skóre FLIPI (v procentech)



Graf. č. 8. Podskupiny nemocných dle rizikových kategorií FLIPI (v procentech)

7.1.1. LÉČEBNÉ VÝSLEDKY NEMOCNÝCH S FOLIKULÁRNÍM LYMFOMEM

Podrobná data o terapii pacientů byla dostupná od 200 z celkem 209 nemocných. 17 nemocných dosud léčeno nebylo (pouze sledování - watch and wait), případně byli léčeni lokální radioterapií nebo monoterapií rituximabem. Tito nemocní nebyli zahrnuti do hodnocení efektivity léčby.

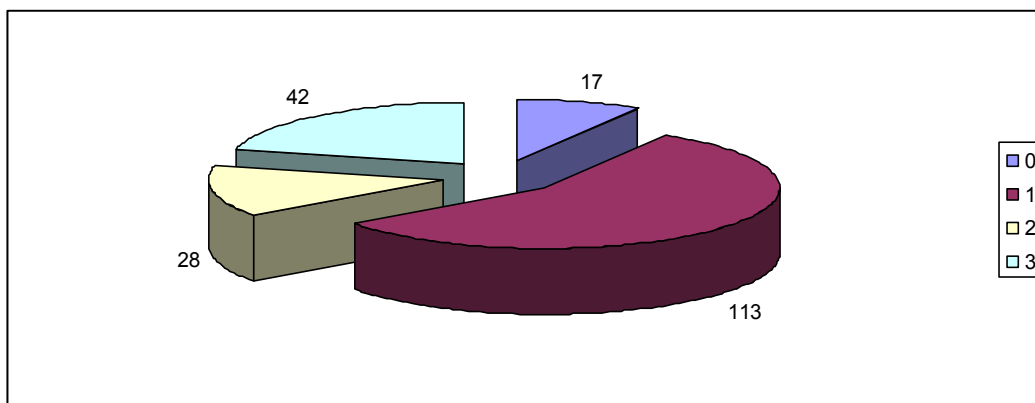
Po dalším vyloučení pacientů léčených primárně paliativní chemoterapií bylo možno analyzovat dopad prognosticky stratifikovaného způsobu terapie u 182 nemocných. Z těchto 182 pacientů bylo 107 nemocných (58,8 %) schopno absolvovat terapii adekvátní riziku lymfomu. V tabulce číslo 19 je uvedeno srovnání základních charakteristik obou populací nemocných. Většina rozdílů ve srovnávaných populacích je způsobena faktem, že všichni nemocní nízkého rizika dle FLIPI byli léčeni adekvátně riziku.

Tabulka č. 19. Srovnání pacientů léčených a neléčených prognosticky stratifikovaným přístupem

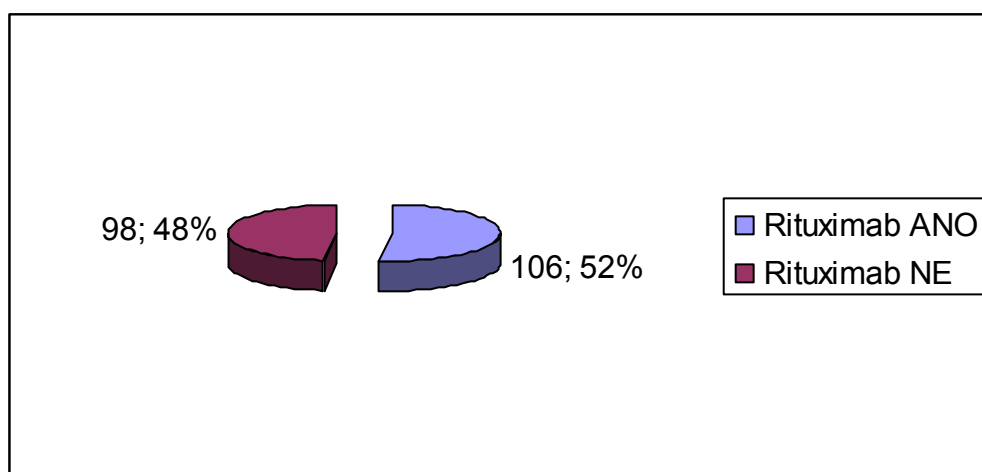
Parametr	riziku uzpůsobená terapie	riziku neuzpůsobená terapie	Statistická významnost
Věk (průměr)	49 let	59 let	p<0,001
Stádium III a IV	75 %	79 %	p=0,003
B symptomy (přítomny)	29 %	51 %	p=0,003
Počet postižených uzlin (5 a více oblastí)	47 %	62 %	p=0,06
Velikost nádoru (7 cm a větší)	60 %	53 %	p=0,41
LDH (zvýšené)	27 %	49 %	p=0,003
B2M (3,0 mg/l a více)	32 %	57 %	p<0,001
s-TK (15,0 U/l a více)	32 %	57 %	p=0,002
FLIPI 3-5	27 %	69 %	p<0,001
Léčba rituximabem	55 %	57 %	p=0,83

Bez ohledu na aplikaci riziku uzpůsobené léčby byla většina nemocných (n=113) léčena základní linií chemoterapie (1), u 28 pacientů byla léčba intenzifikována (2) a ve 42 případech byla aplikována intenzivní chemoterapie následovaná konsolidací vysocedávkovanou chemoterapií (3) s autologní transplantací krvetvorných buněk (graf. č. 9).

Iniciální režim chemoterapie byl ve 106 případech doplněn o aplikaci anti-CD 20 protilátky rituximabu v dávce 375 mg/m² (graf č. 10). Počet dávek protilátky se pohyboval od 4 do 8 aplikací v závislosti na časovém údobí léčby.



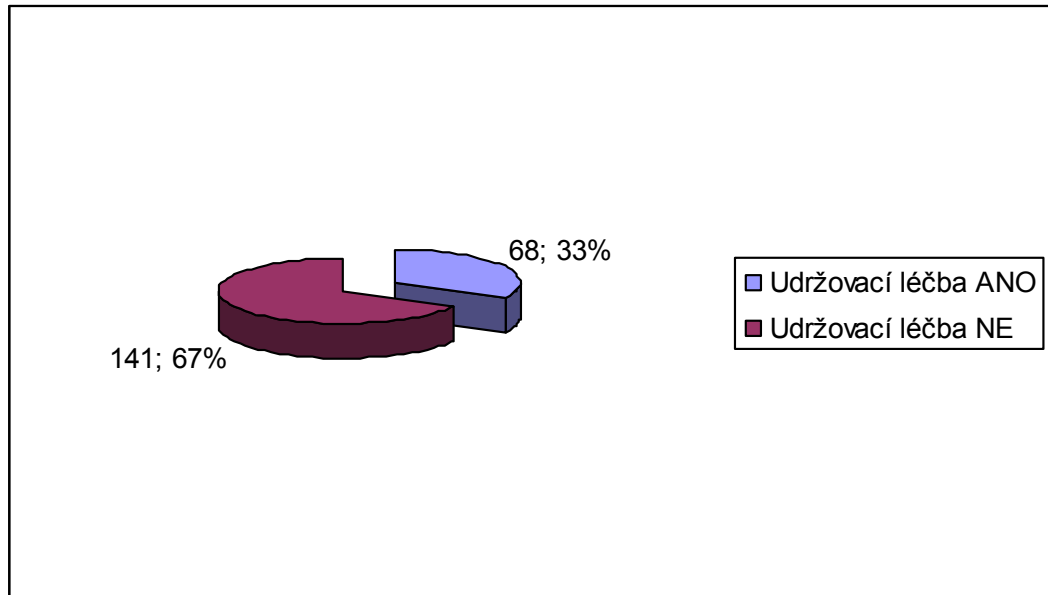
Graf. č. 9. Rozdělení iniciální léčby dle intenzity chemoterapie



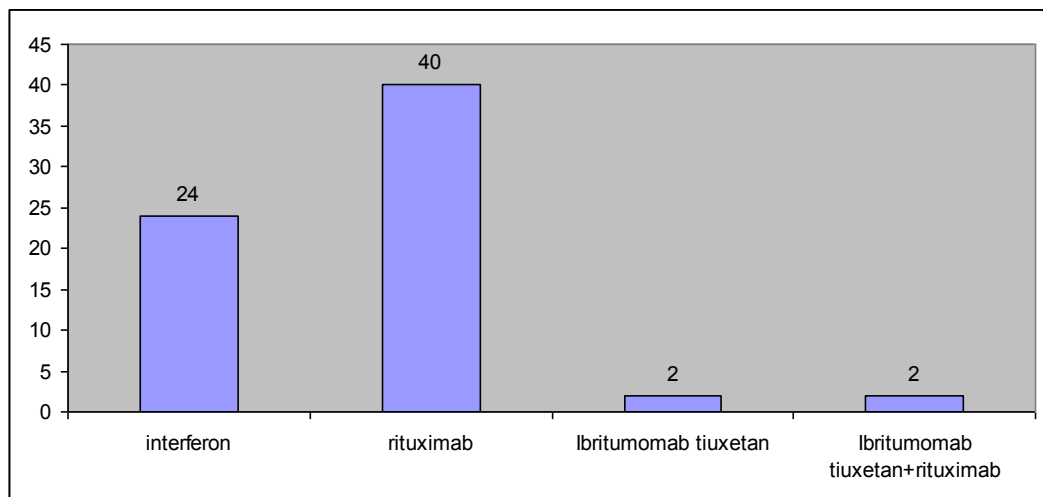
Graf. č. 10. Rozdělení iniciální léčby dle konkomitantní aplikace rituximabu

Nemocní, kteří dosáhli po iniciální terapii alespoň parciální remise a byli považováni za rizikové ve smyslu časného relapsu lymfomu, byli léčeni udržovací imunoterapií. Udržovací léčbu po první linii terapie obdrželo 68 nemocných, 24 z nich bylo léčeno inteferonem alfa, 40 nemocných bylo léčeno rituximabem, 4 nemocní byli konsolidováni preparátem ibritumomab tiuxetan – z nich 2 nemocní následně pokračovali udržovací terapií rituximabem (graf. č. 11, 12).

Interferon alfa byl aplikován subkutánně 3x týdně v dávce 3 MIU po dobu 2 let. Rituximab byl aplikován intravenózně v dávce 375 mg/m² v tříměsíčním intervalu po dobu 2 let.



Graf. č. 11. Podíl nemocných léčených udržovací léčbou v rámci 1. linie terapie



Graf. č. 12. Spektrum udržovací léčby po 1. linii terapie.

Léčebná odpověď po iniciální chemoterapii byla zhodnocena u 175 nemocných léčených nepaliativní chemoterapií. Celkem 146 nemocných (83 %) dosáhlo CR nebo CRu, 24 nemocných PR (14 %) a pouze 5

pacientů na terapii nereagovalo. Procento CR bylo signifikantně vyšší ve skupině nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem (93 % vs 69 %, $p < 0,001$) (tabulka č. 20).

Tabulka č. 20. Analýza léčebných odpovědí ve vztahu k aplikaci riziku uzpůsobené terapie

Riziku uzpůsobená terapie	Léčebná odpověď			
	CR/CRu	PR	SD	PROG
ANO (n=105)	98 (93 %)	6 (6 %)	0	1 (1 %)
NE (n=70)	48 (69 %)	18 (26 %)	3 (4 %)	1 (1 %)
Celý soubor	146 (83 %)	24 (14 %)	3 (2 %)	2 (1 %)
	CR/CRu/PR		SD/PROG	
Celý soubor	170 (97 %)		5 (3 %)	

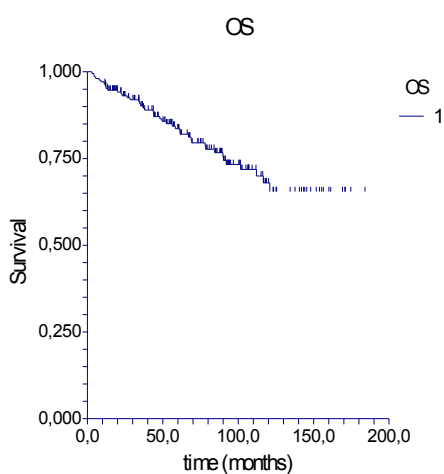
Podíl dosažených CR koreloval i se vstupním rizikem dle FLIPI. Nemocní s nízkým rizikem dosahovali signifikantně vyššího podílu CR než pacienti ve středním, resp. vysokém riziku ($p < 0,0001$) (tabulka č. 21).

Tabulka č. 21. Analýza léčebných odpovědí ve vztahu ke vstupnímu riziku dle FLIPI

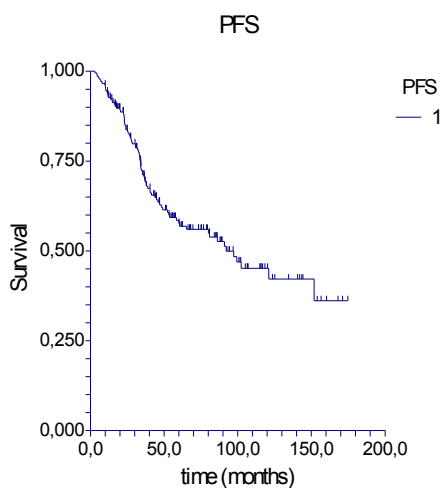
FLIPI (riziko)	Léčebná odpověď			
	CR/CRu	PR	SD	PROG
nízké	43 (98 %)	1 (2 %)	0	0
střední	46 (88 %)	5 (10 %)	0	1 (2 %)
vysoké	57 (73 %)	17 (22 %)	3 (4 %)	1 (1 %)
Celý soubor	146 (83 %)	23 (13 %)	3 (2 %)	2 (1 %)

7.1.2. ANALÝZA PŘEŽITÍ NEMOCNÝCH

Při mediánu sledování 73,3 měsíců došlo u 43 ze 183 nemocných léčených chemoterapií k progresi nebo relapsu lymfomu (medián doby do progresu 34 měsíců). PFS v 5 letech dosáhlo 56,9 % (95% CI 49-64%), medián PFS dosáhlo 92,1 měsíců. Z celého souboru 209 nemocných zemřelo 44 nemocných. OS v 5 letech dosáhlo 83,6 % (95% CI 0,78-0,89), přičemž medián pro OS nebyl dosažen (graf č. 13, 14; tabulka č. 22).



Graf. č. 13. OS celého souboru nemocných (n=209)

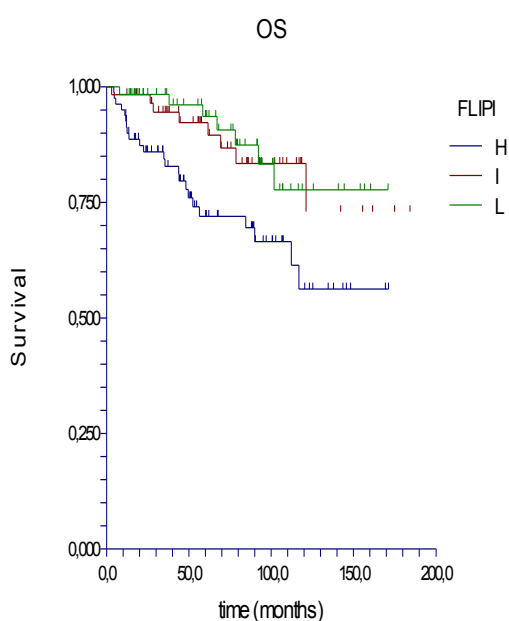


Graf. č. 14. PFS celého souboru nemocných léčených chemoterapií (n=183)

Tabulka č. 22. Shrnutí výsledků pro OS a PFS celého souboru nemocných

OS		PFS	
v 5-letech	medián	v 5-letech	medián
83,6 %	nedosažen	56,9 %	92,1 měs.
Interval spolehlivosti 78 – 89 %		Interval spolehlivosti 49 – 64 %	

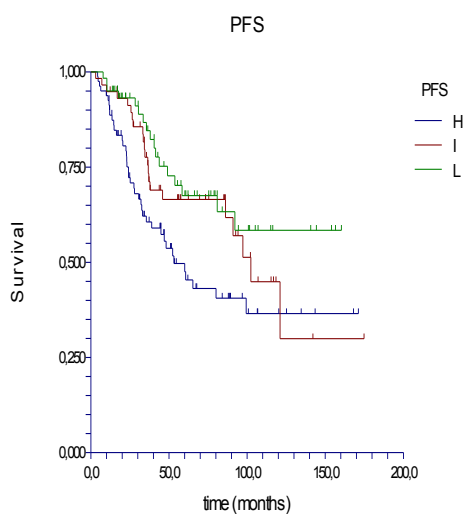
Populace nemocných byla vstupně stratifikována dle hodnot FLIPI skóre do tří rizikových skupin. V případě analýzy celé populace nemocných byl FLIPI index schopen signifikantně rozdělit populaci nemocných do 3 skupin s odlišným OS i PFS (grafy č. 15,16; tabulky č. 23, 24). V případě subanalýzy nemocných léčených riziku uzpůsobenou intenzitou terapie nebyl mezi rizikovými skupinami shledán žádný rozdíl (grafy č. 17,18; tabulky č. 25, 26).



Graf č. 15. OS dle rizikových skupin FLIPI celého souboru nemocných (n=198). Log-rank test = 0,0098.

Tabulka č. 23. Shrnutí výsledků OS celého souboru stratifikovaných dle FLIPI

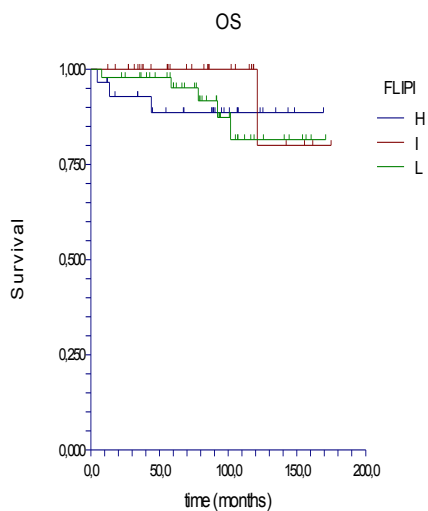
FLIPI (riziko)	5-leté OS	Interval spolehlivosti
nízké	94,0 %	86 – 100 %
střední	89,5 %	81 - 98 %
vysoké	72,0 %	61 – 83 %



Graf. č. 16. PFS dle rizikových skupin FLIPI celého souboru nemocných (n=198). Log-rank test = 0,017.

Tabulka č. 24. Shrnutí výsledků PFS celého souboru nemocných stratifikovaných dle FLIPI

FLIPI	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
nízké	67,5 %	54 – 81 %
střední	66,4 %	53 - 80 %
vysoké	47,5 %	35 – 60 %

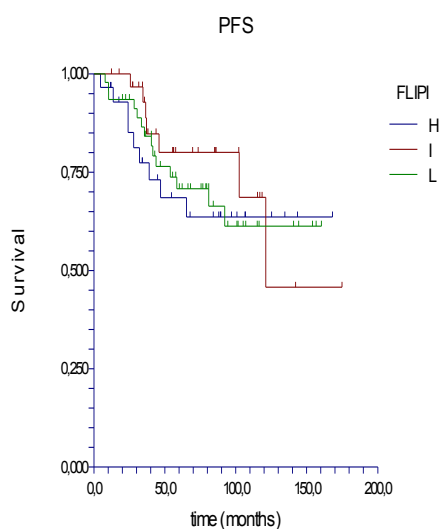


Graf. č. 17. OS dle rizikových skupin FLIPI nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií (n=107). Log-rank test = 0,54.

Tabulka č. 25. Shrnutí výsledků OS skupin nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií stratifikovaných dle FLIPI

FLIPI	5-leté OS	Interval spolehlivosti
nízké	95,0 %	88 – 100 %
střední	100 %*	-
vysoké	88,6 %	76 – 100 %

*První událost (úmrtí) nastala až ve 121 měsících.

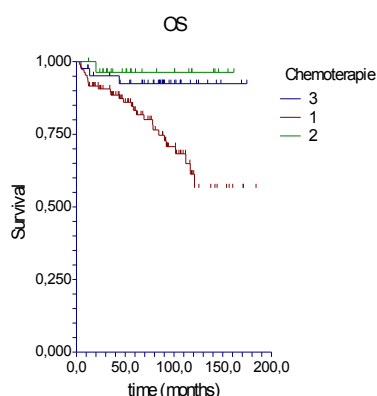


Graf. č. 18. PFS dle rizikových skupin FLIPI nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií (n=107). Log-rank test = 0,74.

Tabulka č. 26. Shrnutí výsledků PFS skupin nemocných léčených riziku
uzpůsobenou terapií stratifikovaných dle FLIPI.

FLIPI	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
LOW	71,0 %	57 – 85 %
INTERMEDIATE	80,0 %	64 – 96 %
HIGH	68,5 %	50 – 87 %

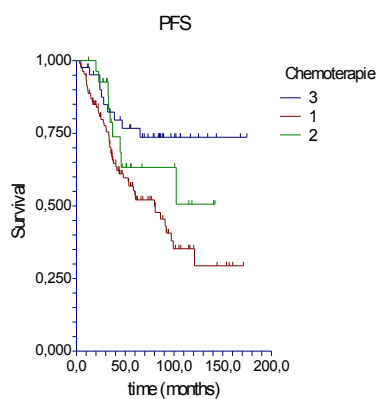
Podrobně bylo analyzováno přežití nemocných dle intenzity vstupní terapie. Pacienti léčení základní linií chemoterapie (skupina 1) mají signifikantně horší přežití než nemocní léčení intenzivním protokolem chemoterapie bez (skupina 2) nebo s následnou HDT a ASCT (skupina 3). Tyto rozdíly byly patrné jako pro OS (graf č. 19, tabulka č. 27), tak pro PFS (graf č. 20, tabulka č. 28).



Graf. č. 19. OS dle intenzity chemoterapie první linie (n=198). Log-rank test = 0,0047.

Tabulka č. 27. Shrnutí výsledků OS dle intenzity chemoterapie první linie

Intenzita chemotapie	5-leté OS	Interval spolehlivosti
1 (základní linie)	91,9 %	74 – 90 %
2 (intenzifikace bez ASCT)	96,3 %	89 – 100 %
3 (intenzifikace s ASCT)	92,4 %	84 – 100 %

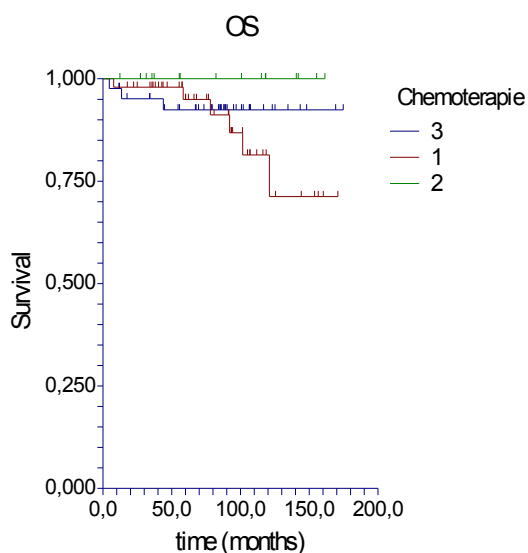


Graf. č. 20. PFS dle intenzity chemoterapie první linie (n=198). Log-rank test = 0,0084.

Tabulka č. 28. Shrnutí výsledků PFS dle intenzity chemoterapie první linie

Intenzita chemotapie	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
1 (základní linie)	53,6 %	43 – 64 %
2 (intenzifikace bez ASCT)	63,2 %	43 – 84 %
3 (intenzifikace s ASCT)	76,7 %	63 – 80 %

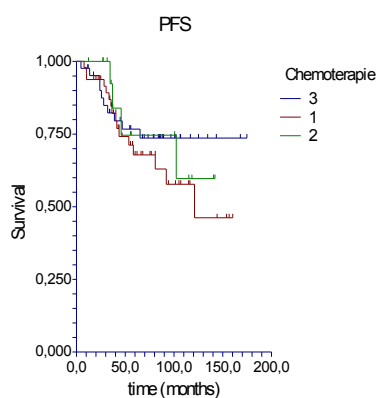
Separátně jsme analyzovali osud populace pacientů léčených adekvátně riziku své nemoci. V této skupině nemocných nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými rameny léčby v době do progresu nebo úmrtí (grafy č. 21 a 22, tabulky č. 29 a 30). Pacienti, kteří jsou léčeni adekvátní intenzitou chemoterapie mají podobný osud.



Graf. č. 21. OS dle intenzity chemoterapie první linie u nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem (n=107). Log-rank test = 0,29.

Tabulka č. 29. Shrnutí výsledků OS dle intenzity chemoterapie první linie. Subanalýza nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem

Intenzita chemoterapie	5-leté OS	Interval spolehlivosti
1 (základní linie)	67,8 %	53 – 83 %
2 (intenzifikace bez ASCT)	74,6 %	50 – 100 %
3 (intenzifikace s ASCT)	76,7 %	63 – 90 %

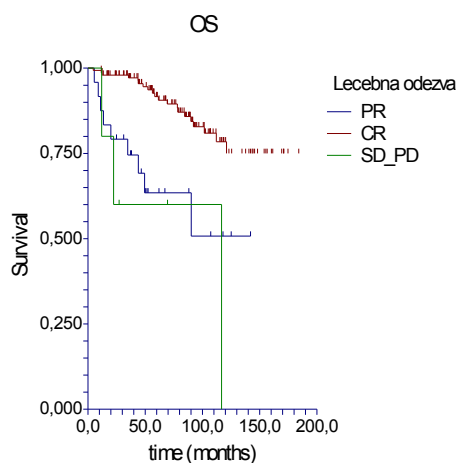


Graf. č. 22. PFS dle intenzity chemoterapie první linie u nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem (n=107). Log-rank test = 0,56.

Tabulka č. 30. Shrnutí výsledků PFS dle intenzity chemoterapie první linie. Subanalýza nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem.

Intenzita chemoterapie	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
1 (základní linie)	67,8 %	53 – 83 %
2 (intenzifikace bez ASCT)	74,6 %	50 – 100 %
3 (intenzifikace s ASCT)	76,7 %	63 – 90 %

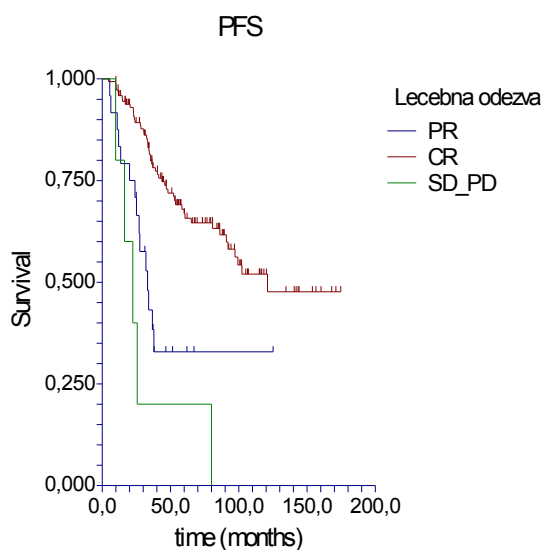
Výše uvedené příznivé výsledky intenzifikované léčby naznačují, že nemocní s FL mohou dlouhodobě profitovat z kompletní remise lymfomu. Analyzovali jsme proto přežití nemocných dle kvality léčebné odpovědi, hodnocené dle klasických Chesonových kritérií. Nemocní, kteří po úvodní chemoterapii dosáhli CR mají signifikantně lepší přežití než pacienti s částečnou (PR) nebo žádnou léčebnou odpovědí (grafy č. 23 a 24, tabulky č. 31 a 32).



Graf. č. 23. OS dle léčebné odezvy po první linii terapie (n=175). Log-rank test < 0,0001.

Tabulka č. 31. Shrnutí výsledků OS dle léčebné odezvy po první linii terapie.

Léčebný výsledek	5-leté OS	Interval spolehlivosti
SD+PD	60,0 %	17 – 100 %
PR	63,4 %	43 – 84 %
CR	91,6 %	87 – 97 %



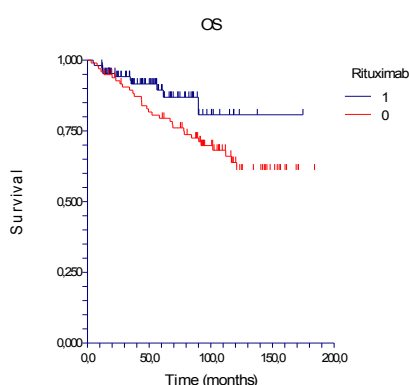
Graf č. 24. PFS dle léčebné odezvy po první linii terapie (n=175). Log-rank test < 0,0001.

Tabulka č. 32. Shrnutí výsledků PFS dle léčebné odezvy po první linii terapie

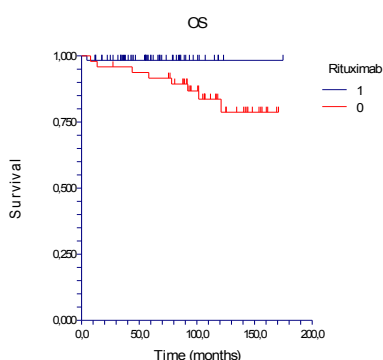
Léčebný výsledek	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
SD+PD	20 %	0 – 55 %
PR	32,9 %	13 – 53 %
CR	66,8 %	58 – 75 %

Průlomem v terapii FL bylo zavedení terapie monoklonální protilátkou proti antigenu CD20 (rituximab). Analyzovali jsme význam přidání rituximabu k indukční chemoterapii na prodloužení přežití a doby do progresu.

Aplikace rituximabu zlepšuje 5-leté OS o přibližně 10 % jak v celé populaci nemocných (graf č. 25), tak v populaci léčené riziku uzpůsobenou terapií (graf č. 26, tabulka č. 33). Rozdíl se blíží hranici statistické významnosti. V případě PFS byl přínos rituximabu ještě významnější – v případě celé populace došlo ke zlepšení parametru PFS v pěti letech o 17,7 % (graf. č. 27), respektive o 23,3 % v případě populace léčené adekvátně riziku lymfomu (graf č. 28, tabulka č. 33). Tyto rozdíly byly statisticky významné (log rank test 0,025, respektive 0,021).



Graf č. 25. OS dle aplikace rituximabu v rámci první linie terapie (n=203). Pacienti léčení rituximabem (kód 1), pacienti neléčení rituximabem (kód 0). Analýza celé populace. Log-rank test = 0,078.

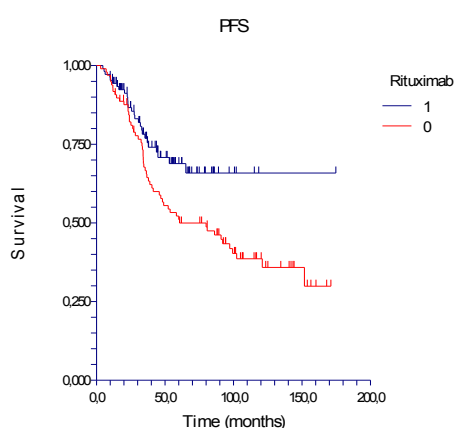


Graf. č. 26. OS dle aplikace rituximabu v rámci první linie terapie. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií. (n=107). Pacienti léčení rituximabem (kód 1), pacienti neléčení rituximabem (kód 0). Log-rank test = 0,087.

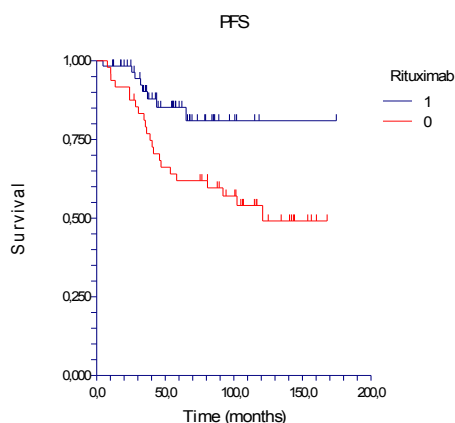
Tabulka č. 33. Shrnutí výsledků OS dle aplikace rituximabu v první linii terapie

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
BEZ rituximabu (skupina 0)	79,5 %	71 – 88 %
S rituximabem (skupina 1)	89,4 %	83 – 96 %
stratifikovaná léčba		
BEZ rituximabu (skupina 0)	91,6 %	84 – 99 %
S rituximabem (skupina 1)	100 %*	-

*V této skupině nenastala po dobu sledování žádná událost (úmrtí).



Graf č. 27. PFS dle aplikace rituximabu v rámci první linie terapie (n=203). Pacienti léčení rituximabem (kód 1), pacienti neléčení rituximabem (kód 0). Analýza celé populace. Log-rank test = 0,025.



Graf č. 28. PFS dle aplikace rituximabu v rámci první linie terapie. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií (n=107). Pacienti léčení rituximabem (kód 1), pacienti neléčení rituximabem (kód 0). Log-rank test = 0,021.

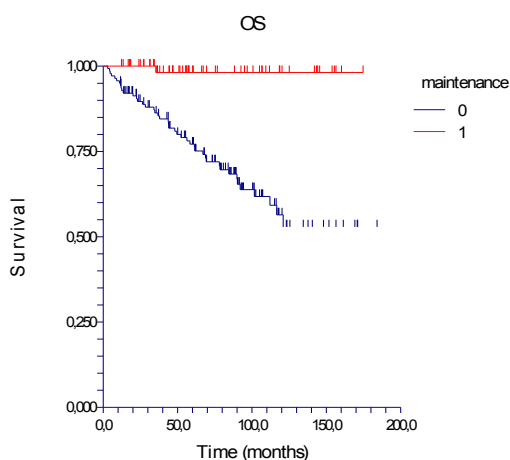
Tabulka č. 34. Shrnutí výsledků PFS dle aplikace rituximabu v první linii terapie.

celá populace	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
BEZ rituximabu (skupina 0)	51,1 %	41 – 61 %
S rituximabem (skupina 1)	68,8 %	58 – 79 %
stratifikovaná léčba		
BEZ rituximabu (skupina 0)	61,9 %	48 – 76 %
S rituximabem (skupina 1)	85,2 %	75 – 95 %

Jedním z konceptů, jak zlepšit dlouhodobé přežití pacientů s FL je snaha o udržení remise pomocí tzv. udržovací léčby. Analyzovali jsme vliv přidání postremisní udržovací léčby interferonem alfa nebo rituximabem na OS a PFS.

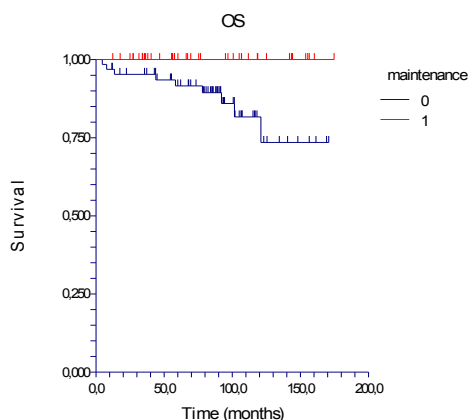
Aplikace udržovací léčby vede k prodloužení celkového přežití. Zlepšení OS v 5 letech o 10 % bylo sledováno jak v celé populaci nemocných, tak v populaci léčené riziku uzpůsobenou terapií. Rozdíl byl v obou případech statisticky významný ($p < 0,0001$, resp. $p = 0,016$).

V případě parametru PFS byl přínos udržovací léčby ještě významnější – v případě celé populace došlo ke zlepšení PFS v pěti letech o 31,6 % (graf č. 31), respektive o 19,8 % v případě populace léčené adekvátně riziku lymfomu (graf. č. 32, tabulka č. 35). Tyto rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,0001$, resp. $p = 0,041$).



Graf. č. 29. OS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie, analýza celé populace (n=207). Pacienti léčení udržovací léčbou (kód 1), pacienti

neléčení udržovací léčbou (kód 0). Analýza celé populace. Log-rank test < 0,0001.



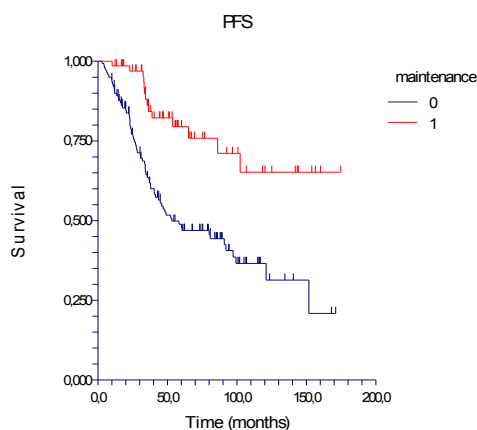
Graf č. 30. OS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie.

Subanalýza populace léčené riziku uzpůsobenou terapií (n=107). Pacienti léčení udržovací léčbou (kód 1), pacienti neléčení udržovací léčbou (kód 0). Log-rank test = 0,016.

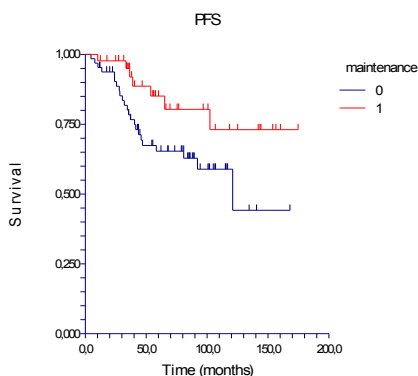
Tabulka č. 35 Shrnutí výsledků OS dle aplikace udržovací léčby (MAINT) po první linii terapie

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
BEZ MAINT (skupina 0)	77,1 %	70 – 85 %
S MAINT (skupina 1)	98,1 %	94 – 100 %
stratifikovaná léčba		
BEZ MAINT (skupina 0)	91,6 %	84 – 99 %
S MAINT (skupina 1)	100 %*	-

*V této skupině nenastala po dobu sledování žádná událost (úmrtí).



Graf č. 31. PFS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie. Analýza celé populace (n=207). Pacienti léčení udržovací léčbou (kód 1), pacienti neléčení udržovací léčbou (kód 0). Log-rank test < 0,0001.



Graf č. 32. PFS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie. Subanalýza populace léčené riziku uzpůsobenou terapií (n=107). Pacienti léčení udržovací léčbou (kód 1), pacienti neléčení udržovací léčbou (kód 0). Log-rank test = 0,041.

Tabulka č. 36. Shrnutí výsledků PFS dle aplikace udržovací léčby (MAINT) po první linii terapie.

celá populace	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
BEZ MAINT (skupina 0)	47,9 %	39 – 57 %
S MAINT (skupina 1)	79,5 %	68 – 91 %
stratifikovaná léčba		
BEZ MAINT (skupina 0)	65,3 %	53 – 78 %
S MAINT (skupina 1)	85,1 %	73 – 97 %

Diskuse:

Léčebný cíl v rituximabové éře se významně změnil – co nejméně toxická primoterapie má navodit dlouhodobou kompletní remisi, nejlépe podpořenou udržovací nebo konsolidační léčbou. Účinnost samotné protilátky a jejího konkomitantního či sekvenčního podání s chemoterapií byla v souladu s naším pozorováním potvrzena v řadě prospektivních randomizovaných klinických studií jak v primoterapii, tak v případě relapsu (32, 40, 89, 103). Význam přidání monoklonální protilátky do indukční léčby na celkové přežití nemocných s B-lymfomy byl potvrzen metaanalýzou studií (92).

Významným přínosem pro prodloužení remise je aplikace interferonu, rituximabu, popřípadě ibritumomab-tiuxetanu v postremisní (udržovací) terapii. (67, 87, 88, 89).

Úspěchy konceptu imunochemoterapie zastínily fakt, že stále není shoda na optimálním iniciálním protokolu chemoterapie a jednotlivé evropské a americké odborné skupiny preferují odlišné protokoly imunochemoterapie. Do dnešního dne nebyla provedena prospektivní randomizovaná studie srovnávající větší počet schémat indukční chemoterapie a existuje velmi málo prospektivních randomizovaných studií hodnotících význam intenzifikace léčby.

Z publikovaných dat je zřejmé, že přidání rituximabu ke konvenční chemoterapii nepředstavuje srovnatelný benefit pro všechny rizikové podskupiny. U nemocných s vysokým rizikem došlo k podstatně většímu ovlivnění intervalu do progresu nemoci či celkového přežití, než u méně rizikových skupin. Nemocní vysokého rizika dle FLIPI však přesto dosahují po konvenční imunochemoterapii poměrně neuspokojivých výsledků (89). Procento nemocných bez progresu lymfomu po 5 letech se v této skupině pohybuje kolem 30 %, procento přežívajících činí 50-60 %

Tabulka č. 37. Srovnání přežití vysoce rizikových nemocných léčených riziku neuzpůsobenou léčbou.

Studie	léčebný režim	PFS	OS
FLIPI (94)	chemo	neuvedeno	52,5 % (v 5 letech)
ILI (27)	chemo	neuvedeno	36 % (v 5 letech)
FLIPI2 (26)	R-chemo	29,0 % (v 5 letech)	59,0 % (v 5 letech)
Marcus (64)	R-CVP	26 měsíců (medián)	neuvedeno
Hiddemann (41)	R-CHOP	67 % (ve 2 letech)	92 % (ve 2 letech)

Naproti tomu prospektivní studie srovnávající intenzifikaci léčby s konvenční imunochemoterapií naznačují, že u vysoce rizikových nemocných má intenzita léčby svůj význam. Studie publikovaná německou skupinou (60) v předrituximabvé éře randomizovala nemocné mezi rameno léčby konvenční (CHOP) terapie s následnou udržovací léčbou interferonem a nemocné léčené vysocedávkovanou terapií a autologní transplantací krvetvorných buněk. Nemocní léčení intenzivně dosáhli v 5 letech téměř dvojnásobného PFS (33,3 % vs 64,7 %; $p < 0,001$), při tolerovatelné toxicitě léčby. Vliv na OS nebyl z důvodu krátké doby sledování prokázán.

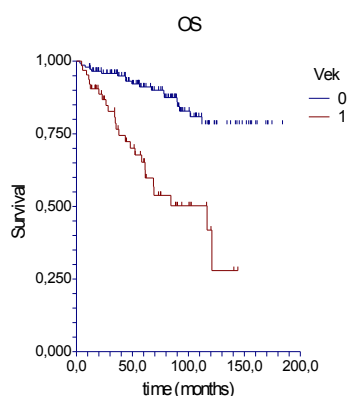
Skupina italských autorů (57) analyzovala přínos vysocedávkované terapie pro nemocné ve vysokém riziku dle FLIPI v éře rituximabu. Nemocní léčení chemoterapií R-CHOP dosáhli výrazně nižšího procenta CR než nemocní léčení ASCT (62 % vs 85 %; $p < 0,001$), což se promítlo do mnohem kratšího intervalu do progresu (EFS ve 4 letech 28 % vs 61 %; $p < 0,001$). Vliv provedení ASCT na prodloužení OS potvrzen nebyl. Tento fakt je vysvětlitelný provedením ASCT u relabovaných nemocných léčených původně v rameni R-CHOP.

7.2. PŘÍNOS KONVENČNÍCH PROGNOTICKÝCH FAKTORŮ

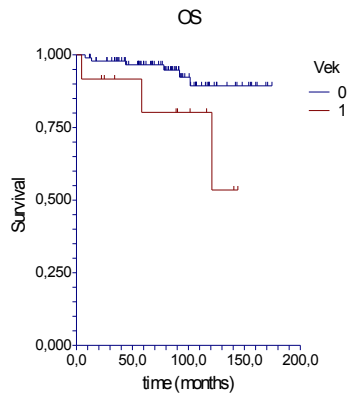
Úvod

Všeobecně užívaný nástroj k určení prognózy nemocných s FL – index FLIPI – byl konstruován v období před zavedením terapie rituximabem. Většina nemocných byla navíc léčena pouze konvenční chemoterapií. Faktory sdružené ve FLIPI lze tedy považovat za klasické „konvenční“ celosvětově užívané parametry. Byl analyzován vliv přítomnosti 5 proměnných sdružených ve FLIPI: věku > 60 let, pokročilého stádia nemoci dle Ann Arbor, vyšší hladiny LDH, hladiny Hb < 120 g/l, a počtu postižených uzlinových lokalit na PFS a OS. Analýza byla provedena zvlášť pro celou populaci nemocných a separátně pro pacienty léčené prognosticky stratifikovaným způsobem.

1. Analýza věku prokázala signifikantně lepší celkové přežití nemocných ve věku 60-ti let a mladších jak v celé populaci (graf č. 33), tak u pacientů léčených riziku uzpůsobenou chemoterapií (graf č. 34). V případě PFS byl prokázán pouze rozdíl v celé populaci nemocných (graf č. 35). Riziku uzpůsobená terapie vliv věku na PFS stírá (graf č. 36, tabulka č. 39).



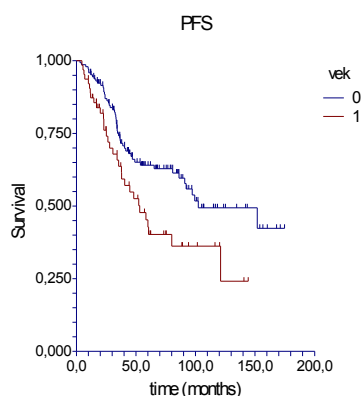
Graf č. 33. OS dle věku nemocných při diagnóze. Celá populace nemocných (n=207), long-rank test < 0,0001. Nemocní ≤60 let (skupina 0), >60 let (skupina 1)



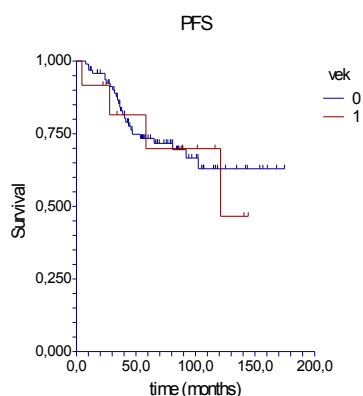
Graf č. 34. OS dle věku nemocných při diagnóze. Populace léčená prognosticky stratifikovaným způsobem, long-rank test = 0,04. Nemocní ≤60 let (skupina 0), >60 let (skupina 1).

Tabulka č. 38. Shrnutí výsledků OS dle věku nemocných při diagnóze

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
≤60 let (skupina 0)	91,1 %	86 – 96 %
>60 let (skupina 1)	65,2 %	52 – 79 %
stratifikovaná léčba		
≤60 let (skupina 0)	96,6 %	93 – 100 %
>60 let (skupina 1)	80,2 %	55 – 100 %



Graf č. 35. PFS dle věku nemocných při diagnóze. Celá populace nemocných (n=207), long-rank test = 0,009. Nemocní ≤60 let (skupina 0), >60 let (skupina 1).

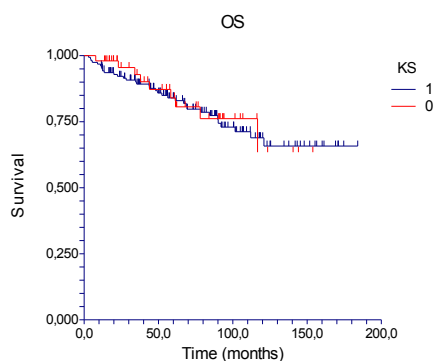


Graf. č. 36. PFS dle věku nemocných při diagnóze. Populace léčená prognosticky stratifikovaným způsobem (n=107), long-rank test = 0,75. Nemocní ≤60 let (skupina 0), >60 let (skupina 1).

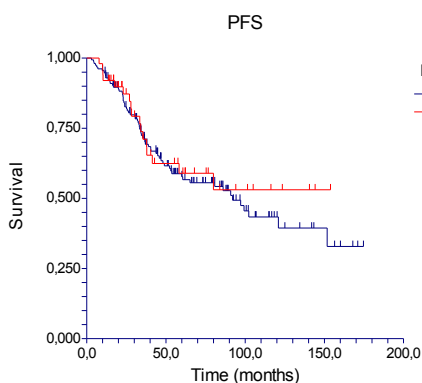
Tabulka č. 39. Shrnutí výsledků PFS dle věku nemocných při diagnóze.

celá populace	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
≤60 let (skupina 0)	64,0 %	55 – 73 %
>60 let (skupina 1)	42,7 %	28 – 57 %
stratifikovaná léčba		
≤60 let (skupina 0)	73,3 %	64 – 83 %
>60 let (skupina 1)	69,8 %	41 – 99 %

- Analýza významu pokročilého klinického stádia (III a IV dle Ann Arbor) neprokázala signifikantní rozdíl v OS či PFS jak v celé populaci nemocných (p=0,79, resp. p=0,6) tak v případě pacientů léčených dle rizika (p=0,44 resp. p=0,63). Nemocní s pokročilým stádiem lymfomu sdílejí podobný osud, jako pacienti s limitovaným stádiem nemoci. Pro názornost demonstrovány pouze křivky OS a PFS v celé populaci nemocných (grafy č. 37 a 38).

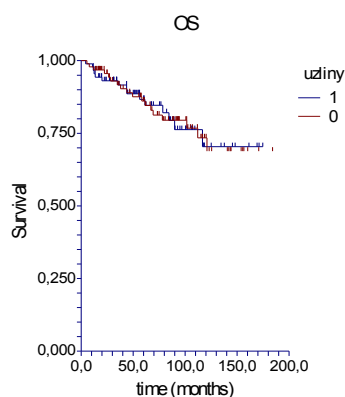


Graf č. 37. OS dle klinického stádia při diagnóze, celá populace nemocných (n=206), log rank test = 0,79. Nemocní se stádiem I a II (kód 0) nemocní se stádiem III a IV (kód 1).

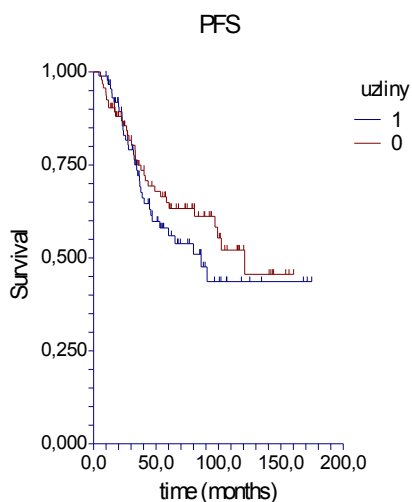


Graf č. 38. PFS dle klinického stádia při diagnóze, celá populace nemocných (n=206), log rank test = 0,6. Nemocní se stádiem I a II (kód 0) nemocní se stádiem III a IV (kód 1).

3. Analýza významu počtu postižených uzlinových lokalit neprokázala statisticky významný v OS či PFS jak v celé populaci nemocných ($p=0,97$ resp. $0,38$), tak v případě pacientů léčených dle rizika ($p=0,52$ resp. $0,93$). Nemocní s větším počtem postižených uzlinových lokalit (5 a více) mají podobný osud, jako pacienti s limitovaným počtem postižených uzlin. Pro názornost demonstrovány pouze křivky OS a PFS v celé populaci nemocných (grafy č. 39, 40).



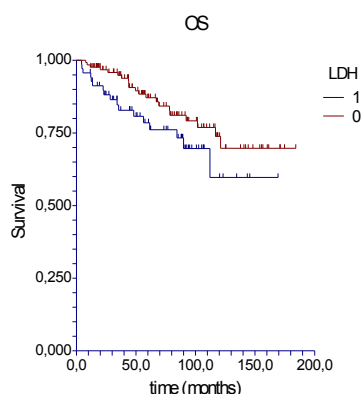
Graf č. 39. OS dle počtu postižených uzlinových lokalit při diagnóze, celá populace nemocných (n=182). Nemocní s počtem postižených uzlinových lokalit <math><5</math> (kód 0), respektive



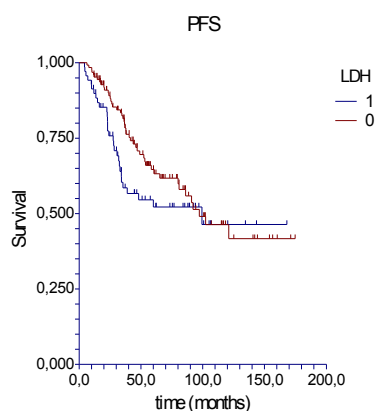
Graf č. 40. PFS dle počtu postižených uzlinových lokalit při diagnóze, celá populace nemocných (n=182). Nemocní s počtem postižených uzlinových lokalit <math><5</math> (kód 0), respektive

4. Analýza vlivu hladiny LDH při diagnóze v rámci celé populace nemocných prokázala trend horšího přežití jak ve smyslu OS i PFS ($p=0,1$ resp. $p=0,16$). V obou případech však nebylo dosaženo statistické významnosti. V případě populace léčené prognosticky stratifikovaným způsobem se vliv LDH stírá zcela (log rank = 0,74 pro PFS, respektive 0,8 pro OS). Pro názornost demonstrovány

pouze křivky s nejnižší hodnotou log rank testu - PFS a OS v celé populaci nemocných (grafy č. 41 a 42).

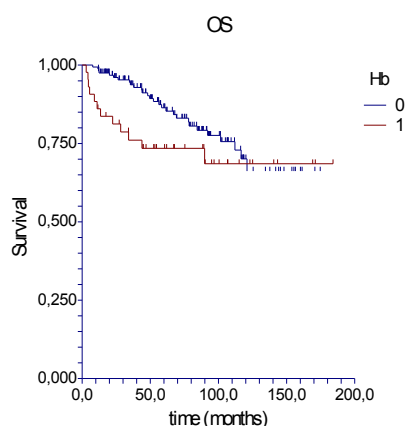


Graf č. 41. OS dle hodnoty LDH při diagnóze, celá populace nemocných (n=195), log rank test = 0,1. Nemocní s normální hladinou LDH (kód 0) nemocní se zvýšenou hladinou LDH (kód 1).

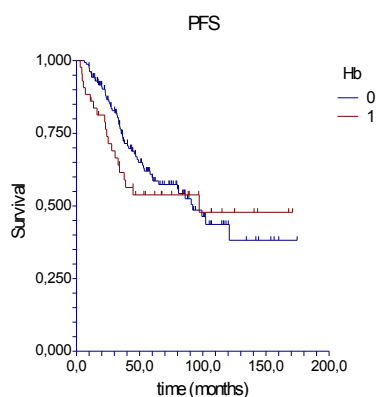


Graf č. 42. PFS dle hodnoty LDH při diagnóze, celá populace nemocných (n=195), log rank test = 0,16. Nemocní s normální hladinou LDH (kód 0) nemocní se zvýšenou hladinou LDH (kód 1).

5. Analýza vlivu hladiny Hb<120 g/l při diagnóze v rámci celé populace nemocných prokázala trend horšího přežití ve smyslu OS ($p=0,14$), v případě PFS nebylo dosaženo statistické významnosti ($p=0,53$). V případě populace léčené prognosticky stratifikovaným způsobem se vliv hladiny Hb stírá zcela (log rank = 0,66 pro PFS, respektive 0,31 pro OS). Pro názornost demonstrovány pouze křivky PFS a OS v celé populaci nemocných (grafy č. 43 a 44).



Graf č. 43. OS dle hodnoty Hb při diagnóze, celá populace nemocných (n=195). Nemocní s hladinou Hb>120g/l (kód 0) nemocní se s hladinou Hb<120 g/l (kód 1). Log rank test = 0,14.



Graf č. 44. PFS dle hodnoty Hb při diagnóze, celá populace nemocných (n=195). Nemocní s hladinou Hb>120g/l (kód 0) nemocní se s hladinou Hb<120 g/l (kód 1). Log rank test = 0,53.

Závěrem jsme provedli univariační analýzy výše testovaných faktorů. V rámci predikce OS byl jako signifikantní prediktivní faktor rozpoznán pouze věk nad 60 let. Starší nemocní mají 4,28 krát vyšší riziko úmrtí než mladší jedinci. FLIPI signifikantně stratifikuje pouze mezi středním a vysokým rizikem a nízkým a vysokým rizikem (HR 0,20 resp. 0,18), nízká a střední kategorie rizika splývá (tabulka č. 40).

V rámci analýzy PFS byl taktéž věk nad 60 let jediným významným prediktorem progresu a nebo relapsu choroby. Starší nemocní měli o 78 % vyšší riziko události (HR 1,78) než mladší pacienti. FLIPI, podobně jako v případě OS, signifikantně stratifikuje pouze mezi středním a vysokým rizikem a nízkým a vysokým rizikem (HR 0,49 resp. HR 0,37).

0,20 resp. 0,18), nízká a střední kategorie rizika taktéž splývá (tabulka č. 41).

Tabulka č. 40. Výsledek univariační analýzy pro OS. Testovány faktory sdružené ve FLIPI. Celá populace nemocných.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
Věk	≥ 60 let / < 60 let	4,28	2,34 – 7,81	<0,01
stádium	III + IV / I + II	1,1	0,53 – 2,31	0,79
Postižení uzlin	5 a více / 0	1,01	0,51 – 2,01	0,97
LDH	zvýšené / v normě	1,7	0,89 – 3,22	0,11
Hb	< 120 g/l / ≥ 120 g/l	1,66	0,84 – 3,26	0,14
FLIPI	Nízké / střední	0,51	0,2 – 1,23	0,14
FLIPI	Střední / vysoké	0,20	0,07 – 0,59	0,003
FLIPI	Nízké / vysoké	0,18	0,06 – 0,53	0,002

Tabulka č. 41. Výsledek univariační analýzy pro PFS. Testovány faktory sdružené ve FLIPI. Celá populace nemocných.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
Věk	≥ 60 let / < 60 let	1,78	1,14 – 2,76	0,01
stádium	III + IV / I + II	1,15	0,68 – 1,97	0,6
Postižení uzlin	5 a více / 0	1,24	0,77 – 1,98	0,38
LDH	zvýšené / v normě	1,38	0,87 – 2,19	0,17
Hb	< 120 g/l / ≥ 120 g/l	1,18	0,71 – 1,95	0,53
FLIPI	Nízké / střední	0,79	0,35 – 1,78	0,57
FLIPI	Střední / vysoké	0,49	0,21 – 1,16	0,1
FLIPI	Nízké / vysoké	0,37	0,15 – 0,89	0,026

Závěr: FLIPI skóre je celosvětově považováno za robustní prediktivní nástroj pro populaci pacientů s FL a to jak v případě de-novo diagnostikovaných nemocných, tak v případě relapsu nemoci. (9, 65, 94). Minimum prací však testovalo prediktivní sílu FLIPI u nemocných léčených intenzivní chemoterapií, případně riziku uzpůsobenou léčbou (54). V případě naší populace se ukazuje, že stratifikovaná individuální léčba většiny nemocných, spolu s kombinací s aplikací imunoterapie v indukční léčebně nebo v udržovací terapii výrazně oslabuje předpovědní sílu FLIPI. Ze všech faktorů sdružených v tomto indexu si v rámci univariační analýzy ponechal předpovědní sílu jen věk. Samotný FLIPI ztrácí svou citlivost zejména v populaci pacientů nízkého a středního rizika. Vysoké FLIPI skóre naproti tomu představuje stále signifikantní prediktor přežití v rámci celé populace nemocných. V případě subanalýz pacientů léčených prognosticky stratifikovaných přístupem však svou pozici zcela ztrácí.

Diskuse:

Význam FLIPI pro předpověď prognózy pacientů byl testován německými autory (9) na populaci pacientů s pokročilým FL léčených 4-6 cykly chemoterapie R-CHOP. Nemocní s nízkým a středním rizikem dle FLIPI se téměř nelišili v čase do selhání léčby ve 2 letech (92 % vs 90 %), zatímco u nemocných s vysokým rizikem selhávala léčba ve vyšším procentu (67 %, HR 3,0; $p < 0,001$).

K podobným závěrům došli autoři nástupnického indexu FLIPI2 (25).

V populaci pacientů léčených převážně imunochemoterapií dosáhl PFS ve 3 letech u jednotlivých skupin dle FLIPI 79 %, 72 % a 53 %. Také v této populační studii dochází u moderně léčených pacientů ve shodě s naším souborem k překryvu skupin nízkého a středního rizika.

Význam vysokého rizika dle FLIPI prokázala i studie amerických autorů (106) sledující dlouhodobé přežití nemocných, kteří byli léčeni pro relaps FL pomocí ASCT. Dle multivariační analýzy měli pacienti vysokého rizika 2,13 krát vyšší riziko progresu nebo relapsu lymfomu a 2,5 krát vyšší riziko úmrtí než pacienti nízkého-středního rizika.

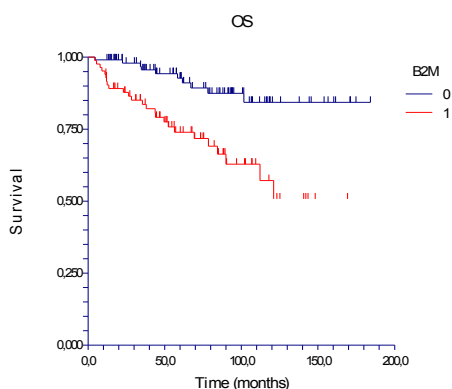
7.3. PŘÍNOS MODERNÍCH PROGNOTICKÝCH FAKTORŮ

7.3.1. PROGNOTICKÝ VÝZNAM SEROLOGICKÝCH PARAMETRŮ

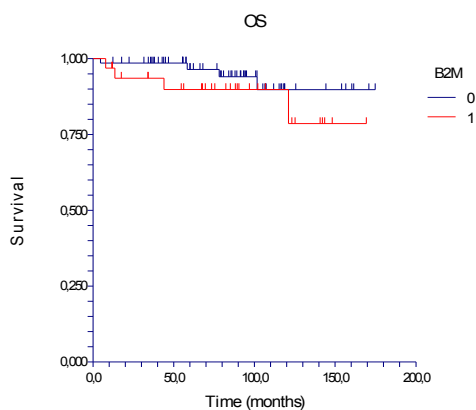
Úvod

Nástup nových modalit indukční léčby a efektivních postupů konsolidační „postremisní“ terapie vedly k oslabení úlohy konvenčních prognostických faktorů a k hledání nových doplňkových nástrojů predikce prognózy. Cílem těchto snah je identifikovat nemocné ve zvlášť vysokém riziku selhání léčby, případně v riziku časného relapsu nebo transformace lymfomu. Vhodnými adepty pro individualizaci prognózy nemocných se jeví nádorové markery. Během poslední dekády se u pacientů s maligními lymfomy testovaly mezi jinými i tyto 4 parametry spojené s velikostí nádorové masy nebo proliferační aktivitou nádorových buněk. Jsou to beta-2-mikroglobulin (B2M), sérová thymidin-kináza (s-TK), glykoprotein Ca-125 a solubilní receptor pro interleukin 2 (IL-2R). Analyzovali jsme význam těchto parametrů stanovených při diagnóze pro predikci OS a PFS separátně v celé populaci nemocných a u pacientů léčených stratifikovaným přístupem.

1. Analýza významu hladiny B2M v rámci celé populace nemocných prokázala statisticky významný vliv OS i PFS. Nemocní s hladinou B2M < 3 mg/l měli o 18,8 % vyšší pravděpodobnost přežití v 5 letech (graf. č. 45) a o 16,9 % nižší riziko progresu nebo relapsu lymfomu v 5 letech (graf č. 47). Naproti tomu prognosticky stratifikovaná léčba zcela smazává význam hladiny B2M. Nemocní se neliší jak v OS ($p=0,31$) tak v PFS ($p=0,66$).



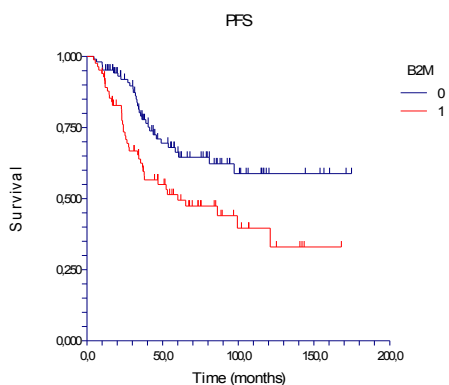
Graf č. 45. OS stratifikované dle hladiny B2M. Celá populace nemocných (n=187). Pacienti s B2M \geq 3 mg/l (kód 1), Pacienti s B2M < 3 mg/l (kód 0). Log rank test < 0,001.



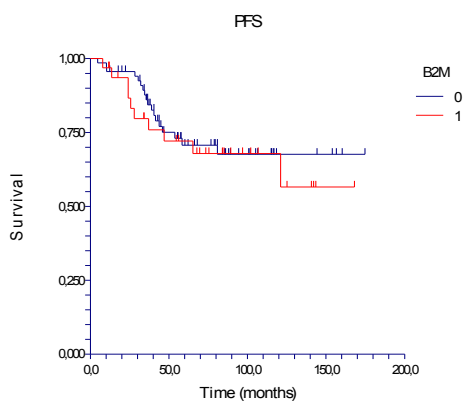
Graf č. 46. OS stratifikované dle hladiny B2M. Subanalýza nemocných léčených dle rizika (n=100). Pacienti s B2M \geq 3 mg/l (kód 1), Pacienti s B2M < 3 mg/l (kód 0). Log rank test = 0,31.

Tabulka č. 42. Shrnutí výsledků OS dle hladiny B2M při diagnóze.

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
B2M \geq 3 mg/l (kód 1)	73,9 %	64 – 84 %
B2M < 3 mg/l (kód 0)	92,7 %	87 – 98 %
stratifikovaná léčba		
B2M \geq 3 mg/l (kód 1)	89,8 %	79 – 100 %
B2M < 3 mg/l (kód 0)	96,0 %	92 – 100 %



Graf č. 47. PFS stratifikované dle hladiny B2M. Celá populace nemocných (n=187). Pacienti s B2M \geq 3 mg/l (kód 1), Pacienti s B2M < 3 mg/l (kód 0). Log rank test = 0,006.

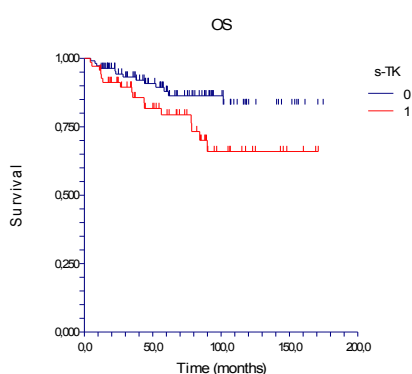


Graf č. 48. PFS stratifikované dle hladiny B2M. Subanalýza nemocných léčených dle rizika (n=100). Pacienti s B2M \geq 3 mg/l (kód 1), Pacienti s B2M < 3 mg/l (kód 0). Log rank test = 0,66.

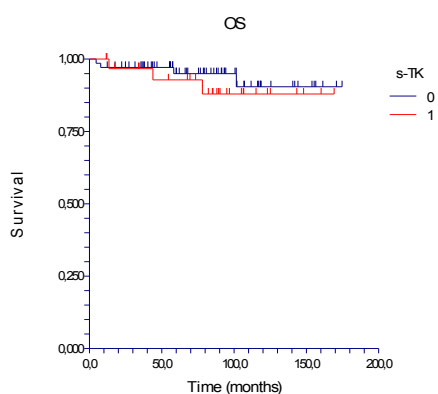
Tabulka č. 43. Shrnutí výsledků PFS dle hladiny B2M při diagnóze.

celá populace	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
B2M \geq 3 mg/l (kód 1)	49,4 %	38 – 62 %
B2M < 3 mg/l (kód 0)	66,3 %	56 – 77 %
stratifikovaná léčba		
B2M \geq 3 mg/l (kód 1)	72,1 %	56 – 89 %
B2M < 3 mg/l (kód 0)	70,1 %	59 – 83 %

2. Analýza významu hladiny s-TK v rámci celé populace nemocných prokázala statisticky významný vliv OS i PFS. Nemocní s hladinou s-TK < 15 IU/l měli o 8,6 % vyšší pravděpodobnost přežití v 5 letech (graf. č. 49) a o 18,9 % nižší riziko progresce nebo relapsu lymfomu v 5 letech (graf č. 51). Naproti tomu prognosticky stratifikovaná léčba úplně smazává význam hladiny s-TK. Nemocní se neliší jak v OS ($p=0,56$) tak v PFS ($p=0,80$).



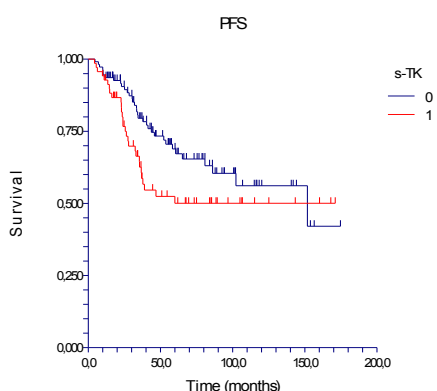
Graf č. 49. OS stratifikované dle hladiny s-TK. Celá populace nemocných ($n=178$). Pacienti s hladinou s-TK ≥ 15 IU/l (kód 1), Pacienti s s-TK < 15 IU/l (kód 0). Log rank test = 0,04.



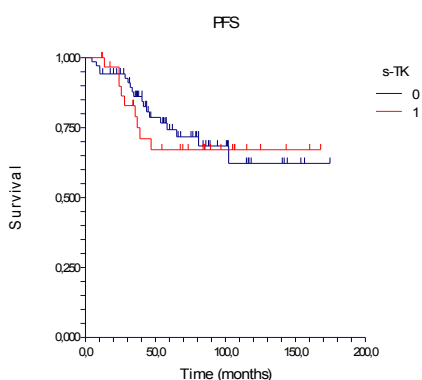
Graf č. 50. OS stratifikované dle hladiny s-TK. Subanalýza populace léčené prognosticky stratifikovaným přístupem ($n=101$). Pacienti s hladinou s-TK ≥ 15 IU/l (kód 1), Pacienti s s-TK < 15 IU/l (kód 0). Log rank test = 0,56.

Tabulka č. 44. Shrnutí výsledků OS dle hladiny s-TK při diagnóze.

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
s-TK \geq 15 IU/l (kód 1)	79,3 %	69 – 90 %
s-TK < 15 IU/l (kód 0)	87,9 %	81 – 95 %
stratifikovaná léčba		
s-TK \geq 15 IU/l (kód 1)	92,8 %	83 – 100 %
s-TK < 15 IU/l (kód 0)	94,9 %	89 – 100 %



Graf č. 51. PFS stratifikované dle hladiny s-TK. Celá populace nemocných (n=178). Pacienti s hladinou s-TK \geq 15 IU/l (kód 1), Pacienti s s-TK < 15 IU/l (kód 0). Log rank test = 0,06.

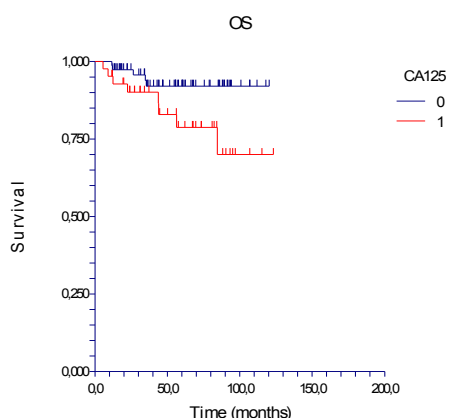


Graf č. 52. PFS stratifikované dle hladiny s-TK. Subanalýza populace léčené prognosticky stratifikovaným přístupem (n=101). Pacienti s hladinou s-TK \geq 15 IU/l (kód 1), Pacienti s s-TK < 15 IU/l (kód 0). Log rank test = 0,80.

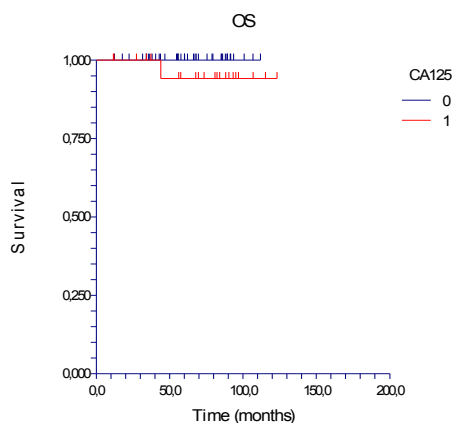
Tabulka č. 45. Shrnutí výsledků PFS dle hladiny s-TK při diagnóze.

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
s-TK \geq 15 IU/l (kód 1)	50,0 %	37 – 63 %
s-TK $<$ 15 IU/l (kód 0)	68,9 %	59 – 79 %
stratifikovaná léčba		
s-TK \geq 15 IU/l (kód 1)	67,1 %	49 – 85 %
s-TK $<$ 15 IU/l (kód 0)	74,3 %	63 – 86 %

3. Analýza významu hladiny Ca-125 prokázala prediktivní sílu tohoto parametru pro odhad OS v celé populaci nemocných ($p=0,05$) (graf č. 53), nikoli však v populaci léčené riziku uzpůsobenou terapií ($p=0,20$) (graf č. 54, tabulka č. 46). V případě analýzy PFS však hladina Ca-125 signifikantně předpovídala riziko progresse či relapsu jak v celé populaci nemocných ($p=0,001$) (graf č. 55), tak u pacientů léčených dle rizika ($p=0,01$) (graf č. 56). Nemocní s hladinou Ca-125 \leq 35 U/l měli o 31,5 % respektive 22,3 % nižší riziko progresse / relapsu lymfomu v 5-letech (tabulka č. 47).



Graf č. 53. OS stratifikované dle hladiny Ca-125. Celá populace nemocných ($n=117$). Pacienti s hladinou Ca-125 $>$ 35 U/l (kód 1), Pacienti s Ca-125 \leq 35 U/l (kód 0). Log rank test = 0,05.

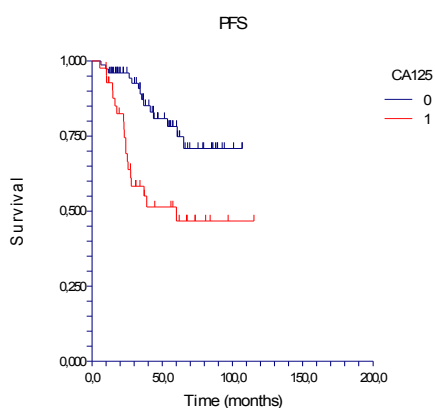


Graf. č. 54. OS stratifikované dle hladiny Ca-125. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou léčbou (n=63). Pacienti s hladinou Ca-125 > 35 U/l (kód 1), Pacienti s Ca-125 ≤ 35 U/l (kód 0). Log rank test = 0,20.

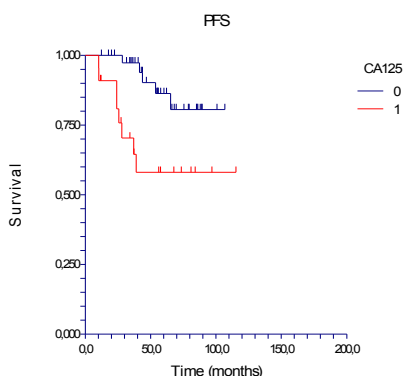
Tabulka č. 46. Shrnutí výsledků OS dle hladiny Ca-125 při diagnóze.

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
Ca-125 ≤ 35 U/l (kód 0)	92,1 %	85 – 99 %
Ca-125 > 35 U/l (kód 1)	78,7 %	64 – 93 %
stratifikovaná léčba		
Ca-125 ≤ 35 U/l (kód 0)	100 %*	-
Ca-125 > 35 U/l (kód 1)	94,1 %	83 - 100

*V této skupině se nevyskytla žádná událost (úmrť).



Graf č. 55. PFS stratifikované dle hladiny Ca-125. Celá populace nemocných (n=117). Pacienti s hladinou Ca-125 > 35 U/l (kód 1), Pacienti s Ca-125 ≤ 35 U/l (kód 0). Log rank test = 0,001.

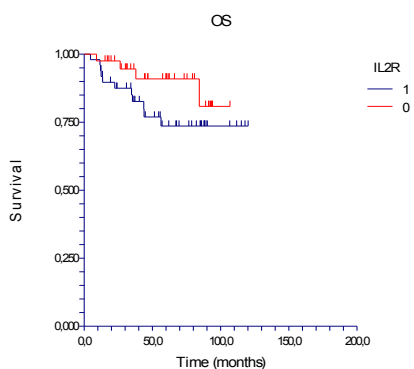


Graf č. 56. PFS stratifikované dle hladiny Ca-125. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou léčbou (n=63). Pacienti s hladinou Ca-125 > 35 U/l (kód 1), Pacienti s Ca-125 ≤ 35 U/l (kód 0). Log rank test = 0,01.

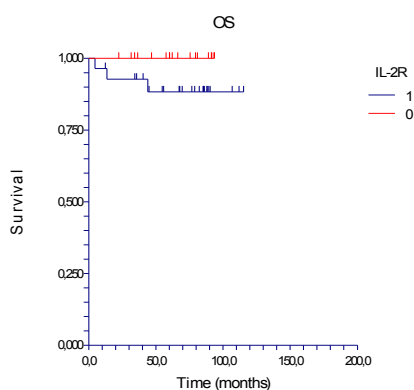
Tabulka č. 47. Shrnutí výsledků PFS dle hladiny Ca-125 při diagnóze.

celá populace	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
Ca-125 ≤ 35 U/l (kód 0)	78,2 %	67 – 89 %
Ca-125 > 35 U/l (kód 1)	46,7 %	29 – 64 %
stratifikovaná léčba		
Ca-125 ≤ 35 U/l (kód 0)	86,3 %	74 – 99 %
Ca-125 > 35 U/l (kód 1)	58,0 %	35 – 81 %

4. Analýza významu hladiny IL-2R naznačila možný prediktivní význam tohoto parametru pro odhad OS jak v celé populaci nemocných (p=0,15), tak v populaci léčené riziku uzpůsobenou terapií (p=0,16). V obou případech byl zřejmý trend k delšímu OS unemocných s hladinou < 115 pmol/l. Analýza však nedosáhla statistické významnosti z důvodu malého počtu probandů. V případě analýzy PFS byl pozorován trend k horšímu přežití jen při analýze celé populace nemocných (p=0,09). V případě pacientů léčených dle rizika žádný rozdíl v PFS pozorován nebyl (p=0,58).



Graf č. 57. OS stratifikované dle hladiny IL-2R. Celá populace nemocných (n=89). Pacienti s hladinou IL-2R \leq 115 pmol/l (kód 0), Pacienti s IL-2R > 115 pmol/l (kód 1). Log rank test = 0,15.

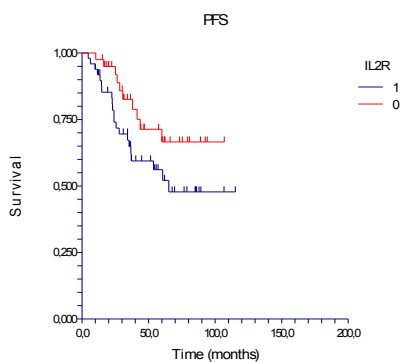


Graf č. 58. OS stratifikované dle hladiny IL-2R. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií (n=46). Pacienti s hladinou IL-2R \leq 115 pmol/l (kód 0), Pacienti s IL-2R > 115 pmol/l (kód 1). Log rank test = 0,16.

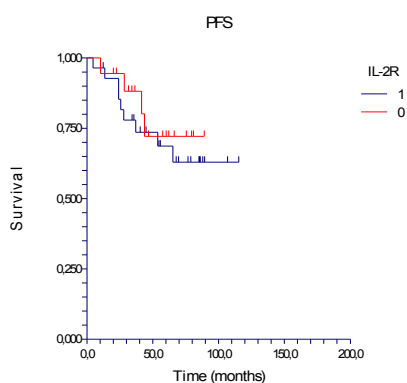
Tabulka č. 48. Shrnutí výsledků OS dle hladiny IL-2R při diagnóze.

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
IL-2R \leq 115 pmol/l (kód 0)	90,9 %	81 – 100 %
IL-2R > 115 pmol/l (kód 1)	73,6 %	60 - 87 %
stratifikovaná léčba		
IL-2R \leq 115 pmol/l (kód 0)	100 %*	-
IL-2R > 115 pmol/l (kód 1)	88,3 %	76 – 100 %

*V této skupině se nevyskytla žádná událost (úmrť).



Graf č. 59. PFS stratifikované dle hladiny IL-2R. Celá populace nemocných (n=89). Pacienti s hladinou IL-2R \leq 115 pmol/l (kód 0), Pacienti s IL-2R $>$ 115 pmol/l (kód 1). Log rank test = 0,09.



Graf č. 60. PFS stratifikované dle hladiny IL-2R. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií (n=46). Pacienti s hladinou IL-2R \leq 115 pmol/l (kód 0), Pacienti s IL-2R $>$ 115 pmol/l (kód 1). Log rank test = 0,58.

Tabulka č. 49. Shrnutí výsledků PFS dle hladiny IL-2R při diagnóze.

celá populace	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
IL-2R \leq 115 pmol/l (kód 0)	66,6 %	49 – 84 %
IL-2R $>$ 115 pmol/l (kód 1)	52,1 %	36 – 68 %
stratifikovaná léčba		
IL-2R \leq 115 pmol/l (kód 0)	72,1 %	48 – 96 %
IL-2R $>$ 115 pmol/l (kód 1)	68,7 %	50 – 87 %

Tabulka č. 50. Výsledek univariační analýzy pro OS. Celá populace nemocných.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
B2M	≤ / > 3 mg/l	3,6	1,73 – 7,5	0,001
s-TK	≤ / > 15 IU/l	2,12	1,02 – 4,42	0,04
Ca-125	≤ / > 35 U/l	2,95	0,96 – 9,0	0,06
IL-2R	≤ / > 115 pmol/l	2,29	0,73 – 7,18	0,16

Tabulka č. 51. Výsledek univariační analýzy pro PFS. Celá populace nemocných.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
B2M	≤ / > 3 mg/l	1,90	1,2 – 3,03	0,007
s-TK	≤ / > 15 IU/l	1,59	0,97 – 2,61	0,068
Ca-125	≤ / > 35 U/l	2,98	1,49 – 5,95	0,002
IL-2R	≤ / > 115 pmol/l	1,91	0,90 – 4,1	0,094

Závěr

Moderní serologické parametry mají potenciál přispět k hodnocení prognózy. Hladina B2M, s-TK, IL-2R stanovená při diagnóze predikuje (s výjimkou s-TK v případě PFS) jak celkové přežití, tak čas do progresu nemoci. Jako velmi perspektivní se jeví i stanovení hladiny IL-2R – přes malé počty analyzovaných probandů je zřejmý trend rozdílného přežití nemocných.

Cenné výsledky poskytla subanalýza nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem. Přes selhání klasického prognostického nástroje (FLIPI) v této skupině nemocných se ukazuje, že Ca-125 a perspektivně možná i IL-2R mají potenciál pro predikci prognózy.

Diskuse:

Moderní serologické parametry ve spojitosti s prognózou u FL nejsou ve světové literatuře příliš zmiňovány (86, 93). Nejpodrobněji byl analyzován význam B2M v rámci konstrukce nového indexu FLIPI 2. Odborná skupina jednoho z otců původního FLIPI indexu prof. Philippe Solal-Célignyho publikovala v roce 2009 návrh nástupnického indexu pojmenovaného FLIPI 2. Byla analyzována prospektivně získaná data 832 nemocných, u nichž univariální analýza 15 klinických a laboratorních parametrů identifikovala pět nezávislých proměnných. Jsou to 2 faktory obsažené již ve FLIPI (věk nad 60 let a hladina hemoglobinu pod 120 g/l) a tři nové: nejdelší rozměr největší uzlinové masy, postižení kostní dřeně a již zmíněná hladina beta-2-mikroglobulinu. Tento index se ukázal silnějším než FLIPI v predikci PFS u nemocných léčených rituximabem (25).

Hladina solubilního IL-2R byla opakovaně testována u nemocných s DLBCL léčených imunochemoterapií (66, 71) kde představuje významný prediktor prognózy. Byl pozorován vztah k míře proliferace buněk DLBCL vyjádřené jako SUVmax. při vyšetření PET/CT (98). Vztah hladiny sIL-2R a prognózy u nemocných s FL dosud publikován nebyl a naše data tak představují první větší nám známou sestavu nemocných.

Data o prediktivním významu hladiny s-TK jsou rovněž limitována na sestavy nemocných s různými druhy lymfomů (74), nebo pacientů s CLL (55). V obou případech se jedná o silný prediktor PFS u nemocných léčených moderní imunochemoterapií. Větší kohorta nemocných s FL nebyla dle našich vědomostí dosud publikována.

Glykoprotein Ca-125 byl testován u nemocných s DLBCL, případně lymfomů postihujících serózní blány (70). Jakkoliv byla většina prací publikována v předrituximabové éře, v posledních letech zažívá aplikace Ca-125 u nemocných a agresivními lymfomy svou renesanci (38). Význam Ca-125 u pacientů s FL nebyl zatím ve světovém písemnictví zhodnocen.

7.3.2. PROGNOTICKÝ VÝZNAM MOLEKULÁRNÍ REMISE

Úvod

Odpověď na léčbu představuje klíčový prognostický faktor pro celkové přežití pacientů s FL. Řada studií v současné době před biologickou léčbou i v současné době přesvědčivě prokázala, že bez dosažení kompletní remise nelze dosáhnout uspokojivého přežití nemocných. Právě vysoké procento kompletních remisí stojí za úspěchem konceptu imunochemoterapie, který se nejprve projevil v prodloužení doby do progresu a v poslední době přibývá důkazů i o vlivu na celkové přežití nemocných.

Účinnost moderní léčby klade zvýšené nároky na hodnocení hloubky (kvality) remise. Původní konvenční kritéria (46) se jeví u moderně léčených nemocných jako nedostatečná. Důvodem je nedostatečné využití moderních laboratorních metod (pouze cytologické hodnocení kostní dřeně) a absence použití citlivých metod molekulární genetiky. Ukazuje se, že právě navození tzv. molekulární remise FL, tj. absence bcl-2/IgH transkriptu při vyšetření kostní dřeně nebo periferní krve po léčbě má významný prediktivní dopad. Význam molekulární remise stanovené pomocí RT-PCR byl potvrzen jak v populaci nemocných léčených konvenční terapií CHOP, tak u pacientů léčených vysocedávkovanou chemoterapií a autologní transplantací krvinek (82, 85, 75). Nemocní, kteří sice dosáhnou kompletní remise pomocí konvenčních kritérií, ale zůstávají bcl-2/IgH pozitivní jsou ve vyšším riziku relapsu lymfomu - bez ohledu na to, zda jim byla aplikována udržovací terapie či nikoli (102).

Podmínkou stanovení molekulární remise je přítomnost detekovatelného molekulárního markeru. Limitem pro detekci přestavby zahrnující protoonkogen Bcl-2 a JH oblast genu pro těžký řetězec imunoglobulinu IgH pomocí PCR je variabilita zlomových oblastí genu Bcl-2.

Ačkoliv nejvíce zlomových míst je v genu Bcl-2 lokalizováno v oblastech major breakpoint region (MBR) a v minor cluster region (mcr), je známo, že významný počet zlomových míst leží mezi těmito oblastmi. Tato nová oblast byla autory nazvána ICR (intermediate cluster region) a bylo zde zachyceno třikrát více zlomů než v oblasti mcr (2). Tato zlomová místa

unikají detekci pomocí konvenční PCR, což vede ke vzniku falešně negativních výsledků. Pro zlepšení detekce přestavby Bcl-2/IgH jsme v roce 2003 zavedli detekci této přestavby pomocí long-distance PCR (LD-PCR). Tento protokol umožňuje detekovat chromosomové translokace, které jsou rozptýleny ve velkém rozsahu (105).

Naším cílem bylo stanovit prediktivní význam dosažení molekulární remise pomocí detekce přestavby Bcl-2/IgH pomocí LD-PCR u nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem.

Metodika:

Pomocí kvalitativní PCR byla v době diagnózy detekována přestavba Bcl-2/IgH pomocí standardní nebo LD-PCR v MBR, ICR nebo mcr oblasti u 106 pacientů. Hodnocení molekulární remise bylo provedeno ze 175 vzorků kostní dřeně nebo periferní krve v okamžiku restážování. Primery pro konvenční PCR byly použity podle protokolu Gribbena a kol. – (38). Teplotní profily pro standardní PCR byly následující. Pro MBR: 10 min. při 95°C; 45 cyklů, 40 sekund při 95°C, 40 sekund při 54°C a 60 sekund při 72°C a závěrečná elongace 10 min. při 72°C. Pro mcr: 6 min. při 94,5°C; 40 cyklů, 30 sekund při 94°C, 45 sekund při 55°C a 60 sekund při 72°C a závěrečná elongace 10 min. při 72°C. Reakční mix (celkový objem 50 µl) obsahoval 1 µg genomové DNA, 1x reakční pufr (Perkin Elmer), 0.2 µmol/l každého primeru, 0.2 mmol/l dNTPs, 2.0 mmol/l MgCl₂ a 1 U Amplitaq Gold (Perkin Elmer). 10-µl alikvóty produktu byly elektroforeticky rozděleny na 1,5% agarózovém gelu, obarveny ethidium bromidem a vizualizovány pomocí UV zářením.

Pro LD-PCR protokol byl použit set 5 primerů pokrývajících 25 kb dlouhý úsek gen Bcl-2 a jednoho společného primeru pro gen IgH. Teplotní profil pro LD-PCR byl pro amplifikaci kontrolního 13,3 kb produktu i pro detekci přestavby Bcl-2/IgH stejný. Zahrnoval počáteční 1 min. denaturaci při 94°C; následovanou 14 cykly - 20 sekund při 98°C, 20 min. při 68°C, dále 16 cykly - 20 sekund při 98°C, 20 min. při 68°C s 15 sekundovým nárůstem na cyklus a závěrečnou elongaci 10 min. při 72°C.

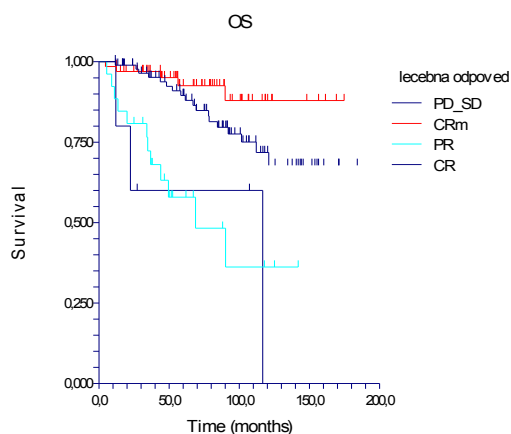
Reakční mix (celkový objem 50 μ l) obsahoval 100 ng genomové DNA, 1x reakční pufr (LA PCR pufr Complete, Top-Bio), 0.3 μ mol/l každého primeru, 0.5 mmol/l dNTPs, 2% DMSO a 2,5 U LA DNA Polymerase (Top-Bio). 10- μ l alikvóty produktu byly elektroforeticky rozděleny na 0,7% agarózovém gelu, obarveny ethidium bromidem a vizualizovány pomocí UV zářením.

Soubor nemocných a výsledky:

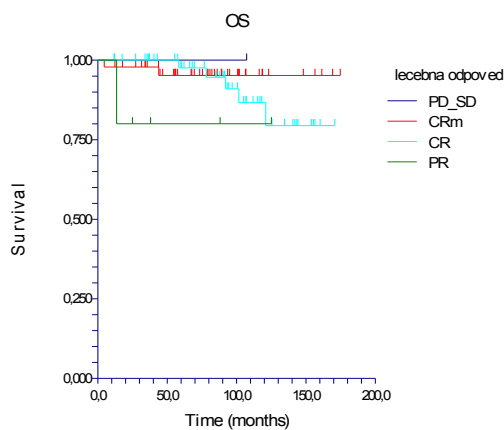
Léčebná odpověď byla zhodnocena u 105 nemocných. 62 pacientů dosáhlo po iniciální léčbě CRm, 19 nemocných CR s pozitivitou Bcl-2/IgH transkriptu, 18 pacientů bylo klasifikováno jako PR a 2 nemocní ne léčbu nereagovali.

Analyzovali jsme vliv dosažení molekulární remise po první linii léčby na OS a PFS. Pacienti s CRm byli v analýze srovnáváni se všemi ostatními nemocnými v CR (nemocní s trvajícím pozitivitou Bcl-2/IgH i pacienti bez molekulárního markeru) a se všemi ostatními nemocnými s částečnou (PR) nebo žádnou léčebnou odpovědí (SD, PD).

1. Analýza OS prokázala signifikantně lepší dlouhodobé přežití u pacientů, kteří dosáhli CRm oproti ostatním skupinám léčebných odpovědí. Rozdíl mezi CRm a prostou CR se projevuje v dlouhodobém horizontu (graf č. 61). V případě subanalýzy populace léčené riziku uzpůsobenou terapií se rozdíl mezi CRm a CR smazává (graf č. 62, tabulka č. 52).



Graf č. 61. OS stratifikováno dle dosažené léčebné odpovědi. Celá populace nemocných (n=188). Log rank test < 0,0001.



Graf č. 62. OS stratifikováno dle dosažené léčebné odpovědi. Subanalýza populace léčené riziku uzpůsobenou terapií (n=105). Log rank test = 0,5.

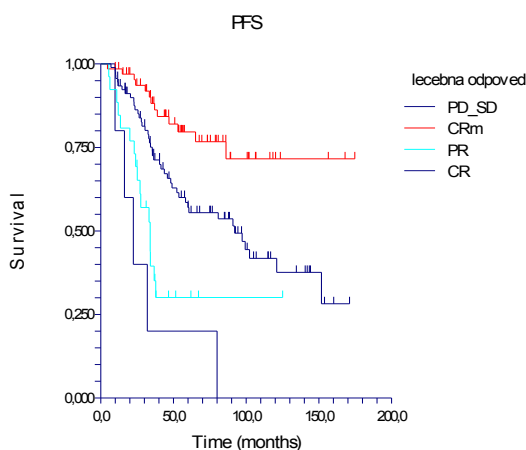
Tabulka č. 52. Podrobná analýza vlivu dosažení CRm na OS.

celá populace	5-leté OS	Interval spolehlivosti
CRm	92,5 %	85 – 100 %
CR	89,5 %	83 – 96 %
PR	57,9 %	38 – 78 %
SD+PD	60 %	17 – 100 %
stratifikovaná léčba*		
CRm	95,2 %	89 – 100 %
CR	97,6 %	93 – 100 %

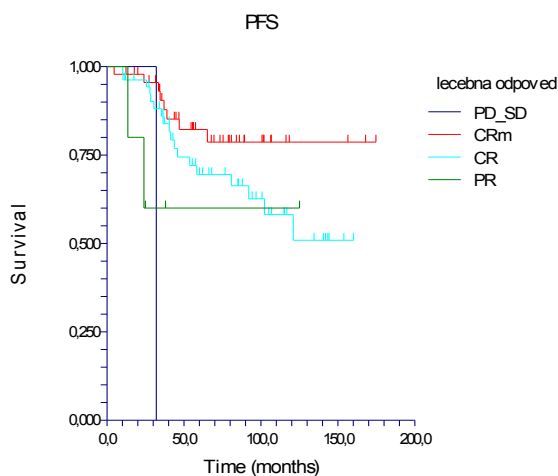
*Data pro pacienty v PR, SD a PD nezobrazena pro nízký počet událostí (celkem 6 nemocných).

2. Analýza vlivu dosažení CRm na PFS přesvědčivě prokázala převahu molekulární remise nad prostou CR a to jak při analýze celé populace, tak v rámci subanalýzy nemocných léčených stratifikovaně dle rizika (grafy č. 63 a 64, tabulka č. 53).

Graf č. 63. PFS stratifikováno dle dosažené léčebné odpovědi. Celá populace nemocných (n=188). Log rank test < 0,0001.



Graf č. 64. OS stratifikováno dle dosažené léčebné odpovědi. Subanalýza populace léčené riziku uzpůsobenou terapií (n=105). Log rank test = 0,02.



Tabulka č. 53. Podrobná analýza vlivu dosažení CRm na PFS.

celá populace	5-leté PFS	Interval spolehlivosti
CRm	79,6 %	69 – 91 %
CR	57 %	46 – 68 %
PR	30 %	11 – 49 %
SD+PD	20 %	0 – 55 %
stratifikovaná léčba*		
CRm	82,2 %	70 – 94 %
CR	69,5 %	56 – 83 %

*Data pro pacienty v PR, SD a PD nezobrazena pro nízký počet událostí (celkem 6 nemocných).

Tabulka č. 54. Výsledek univariační analýzy pro OS.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
CRm	ano / ne	5,85	2,1 – 16,3	0,001

Tabulka č. 55. Výsledek univariační analýzy pro PFS.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
CRm	ano / ne	7,38	3,67 – 14,8	<0,001

Závěr:

Stanovení molekulární remise je stále považováno za experimentální postup a není standardně kodifikováno v kritériích hodnocení léčebné odpovědi (46, 47). Většina publikovaných prací však jasně ukazuje, že nedosažení CRm je spojeno s vyšším rizikem relapsu lymfomu. Hodnocení přítomnosti nebo absence molekulárního markeru zbytkové nemoci však má pouze smysl v kontextu pečlivého zhodnocení remise dle konvenčních kritérií. K vymizení transkriptu bcl-2/IgH z periferní krve nebo kostní dřeně může dojít i v případě, že nemocný nedosáhne kritérií CR v uzlinách. Negativita PCR bcl-2/IgH pouze reflektuje vymizení nádorových buněk

z vyšetřovaných kompartmentů, nenahrazuje však kompletní restážovací zobrazovací vyšetření. Hodnocení „molekulární remise“ u pacientů, kteří nesplňují kritéria pro CR lze tedy považovat za irelevantní.

Naše zkušenosti ukazují, že nemocní profitují z CRm, naproti tomu nedosažení CRm je spojeno s 5,85 krát vyšším rizikem úmrtí a 7,38 krát vyšším rizikem progresu nebo relapsu lymfomu. Hodnocení CRm si zejména v případě PFS zachovává robustní prediktivní sílu v v éře intenzivní riziku uzpůsobené terapie.

Diskuse:

Odpověď na léčbu představuje klíčový prognostický faktor pro celkové přežití pacientů s FL. Řada studií v předrituximabové i moderní éře přesvědčivě prokázala, že bez dosažení kompletní remise nelze dosáhnout uspokojivých léčebných výsledků. Právě vysoké procento kompletních remisí stojí za úspěchem konceptu imunochemoterapie, který se nejprve projevil v prodloužení doby do progresu a v poslední době přibývá důkazů i o vlivu na celkové přežití nemocných.

Účinnost moderní léčby klade zvýšené nároky na hodnocení hloubky (kvality) remise. Původní konvenční kritéria (46) se jeví u moderně léčených nemocných jako nedostatečná. Důvodem je nedostatečné využití moderních laboratorních metod (pouze cytologické hodnocení kostní dřeně) a absence použití citlivých metod molekulární genetiky. Ukazuje se, že právě navození tzv. molekulární remise FL, tj. absence bcl-2/IgH transkriptu při vyšetření kostní dřeně nebo periferní krve po léčbě má významný prediktivní dopad. Význam molekulární remise stanovené pomocí RT-PCR byl potvrzen jak v populaci nemocných léčených konvenční terapií CHOP, tak u pacientů s vysocedávkovanou chemoterapií a autologní transplantací krvinek (41, 56, 85). Nemocní, kteří sice dosáhnou kompletní remise pomocí konvenčních kritérií ale zůstávají bcl-2/IgH pozitivní jsou ve vyšším riziku relapsu lymfomu - bez ohledu na to, zda jim byla aplikována udržovací terapie či nikoli (34, 79, 102).

7.3.3. PROGNOTICKÝ VÝZNAM POLYMORFISMŮ GENŮ PROTINÁDOROVÉ IMUNITY

Úvod:

Přes výsledky drtivé většiny studií, které prokazují superioritu režimů s monoklonální protilátkou je zřejmé, že část nemocných z imunochemoterapie dostatečně neprofituje. Příčiny tohoto stavu mohou být dvojí: limitovaná účinnost samotné imunoterapie u konkrétních pacientů s velkou masou nádoru a nedostatečná intenzita konkomitantní chemoterapie.

Vzhledem k tomu, že na zlepšení léčebných výsledků se významně podílela aktivace imunitních mechanismů nemocného, je možné, že variabilita aktivity nespecifické protinádorové imunity může být příčinou variability účinnosti imunoterapie.

Indolentní lymfomy představují vysoce imunogenní nádory. Vztah mezi organismem pacienta – jeho protinádorovou imunitou a lymfomem byl opakovaně demonstrován. Jako příklad lze uvést spontánní remise popisované až u 1/4 nemocných s málo pokročilým folikulárním lymfomem a významný efekt imunoterapie interferonem na prodloužení celkového přežití pacientů (21, 31, 87, 89). Zatímco dlouhá desetiletí byl kladen 8důraz spíše na vlastnosti tumoru, nyní se ukazuje, že důležité jsou i individuální vrozené dispozice nemocného (polymorfismy genů), které se promítají do síly interakce mezi imunitním systémem hostitele a tumorem. Tyto vlastnosti pak nabývají na významu v případě aplikace cílené léčby monoklonálními protilátkami, která je bez přispění cytotoxických mechanismů pacienta podstatně méně účinná. Nejlépe studovanou monoklonální protilátkou je rituximab.

Rituximab je chimerická monoklonální protilátka typu IgG₁ specificky namířená proti CD 20 antigenu, který je exprimován na zralých fyziologických lymfoidních buňkách B řady a s různou denzitou i na buňkách téměř 90 % maligních B lymfomů. Na základě *in vitro* experimentů bylo postulováno několik hypotéz o *in vivo* mechanismu účinku anti CD 20 protilátky. Patří mezi ně komplementem zprostředkovaná cytotoxicita (complement-dependent cellular cytotoxicity,

CDC), cytotoxicita závislá na protilátkách (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) a přímá indukce apoptózy (13, 14, 15). Zatímco význam CDC byl studován na tkáňových kulturách a myších modelech (35), v případě ADCC se zdá, že *in vivo* sledování aktivity autologních cytotoxických mechanismů může predikovat efektivitu imunoterapie. ADCC je zprostředkována efektorovými buňkami imunitního systému (3, 30, 83) poté, co je navázán Fc fragment opsonizující protilátky (například rituximabu) nízkoafinitním receptorem pro imunoglobulin (FcγR) (16). Rozlišujeme tři třídy imunoglobulinových receptorů: FcγRI, FcγRII, FcγRIII a osm podtříd. Z uvedených subtypů má pro ADCC význam FcγRIIIa (CD 32), který je exprimován na makrofázích a granulocytech a zejména pak FcγRIIIa (CD 16), přítomen na makrofázích a NK lymfocytech. Geny kódující Fc receptory jsou lokalizovány na 1. chromosomu a vykazují funkční alelický polymorfismus vedoucí k strukturní a tedy i funkční různorodosti kódovaných proteinů (receptorů). Některé polymorfismy byly identifikovány jako genetické dispozice vedoucí ke zvýšenému riziku autoimunitních nebo infekčních chorob (22, 29). Nejvíce studovanou alelickou variantou je dimorfismus genu *FCGR3A*, kódující na pozici 158 aminokyselinu fenylalanin (FcγRIIIa-158F) nebo valin (FcγRIIIa-158V). Bylo prokázáno, že homozygotní forma FcγRIIIa obsahující valin, je schopna vázat molekulu IgG₁ mnohem silněji než forma s fenylalaninem, což ve svém důsledku vede k větší degranulaci a tedy silnějšímu cytotoxickému účinku NK buněk (39). Podobný efekt byl pozorován v případě polymorfismu genu *FCGR2A*, konkrétně alelické varianty kódující na 131. pozici histidin (FcγRIIIa-131H). Pro afinitu Fc receptorů k rituximabu je, zdá se, určující polymorfismus genu *FCGR3A*. Vztah mezi polymorfismem genu *FCGR3A* a léčebnou odpovědí na rituximab byl studován u pacientů s indolentními i agresivními lymfomy, a to jak v případě monoterapie anti CD20 protilátkou, tak při použití chemoimunoterapie. Guillaume Cartron s kolektivem (14) sledovali vztah mezi polymorfismem *FCGR3A* genu a léčebnou odpovědí na primoléčbu rituximabem u pacientů s folikulárním lymfomem. Pacienti s homozygotní formou FcγRIIIa-158V dosahovali signifikantně více kompletních i molekulárních remisí.

Nezávislý prognostický vliv V/V homozygocie na dosažení léčebné odpovědi byl potvrzen i multivariantní analýzou.

Podrobnější analýzu faktorů podílejících se na aktivitě ADCC provedli Weng s kolektivem (107) na souboru 87 pacientů s folikulárním lymfomem. Kromě přínosu polymorfismu genů *FCGR3A* a *FCGR2A*, byla na izolovaných nádorových buňkách studována i *in vitro* aktivita ADCC. Buněčná cytotoxicita byla vyšetřována pomocí radioizotopické metody – měřením uvolnění izotopu chromu (⁵¹Cr) ze značených nádorových buněk. Nebyl nalezen vztah mezi *in vitro* aktivitou ADCC a kvalitou léčebné odpovědi nemocných, případně mezi ADCC a expresí CD 20 molekuly na lymfomových buňkách.

Naším cílem bylo analyzovat dopad nejlépe studovaného polymorfismu genu kódujícího FcγRIIIa v populaci nemocných s FL léčených prognosticky stratifikovaným přístupem.

Metodika genotypizace FcγRIIIA receptoru:

172 vzorků (KD nebo PK) pacientů s FL bylo analyzováno pro přítomnost BCL2/IGH přestavby v době restážování choroby. Následná genotypizace FcγRIIIA receptoru byla provedena pomocí nested PCR následované alelově specifickou restrikční analýzou^{1,2} u 102 z těchto vzorků. Pomocí dvou párů specifických primerů byl na úrovni genomické DNA amplifikován 94 bp dlouhý úsek FCGR3A genu obsahující polymorfní místo rozpoznávané restrikční endonukleázou NlaIII pouze u FCGR3A-158V alely. PCR reakce probíhala za následujících podmínek: 95°C 10 min. (1x); 95°C 1 min., 57 °C 1,50 min., 72 °C 1,50 min. (35x); 72 °C 8 min. (1x) v prvním kole a 95°C 5 min. (1x); 95°C 1 min., 64 °C 1 min., 72 °C 1 min. (35x); 72 °C 10 min. (1x) v druhém kole PCR na cykleru 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems). V obou kolech PCR byl celkový objem reakční směsi 50 µL. Její složení bylo následující: 1xPCR Buffer (Promega, U.S.A.); 2mM MgCl₂ (Promega, U.S.A.); 200 ng forward a reverse primerů, dNTPs (každý 200 µM) a 1U Taq DNA polymerázy (Promega, U.S.A.). Nukleotidové sekvence použitých primerů byly následující:

1. kolo PCR	
forward	5'-ATATTTACAGAATGGCACAGG-3'
reverse	5'-GACTTGGTACCCAGGTTGAA-3'
2.kolo PCR	
forward	5'-ATCAGATTTCGATCCTACTTCTGCAGGGGGGCAT-3'
reverse	5'-ACGTGCTGAGCTTGAGTGATGGTGATGTTTAC-3'

10 µL PCR produktu z druhého kola PCR bylo štěpeno pomocí NlaIII restriční endonukleázy (New England Biolabs, Hitchin, UK) po dobu 12 h při teplotě 37°C. Elektroforetická separace produktů restriční analýzy proběhla na 3% agarózovém gelu barveném ethidium bromidem. U pacientů s homozygotní konstitucí FCGR3A-158F byl na UV transluminátoru detekován pouze neštěpený fragment o velikosti 94 bp. FCGR3A-158V homozygoty charakterizovala přítomnost fragmentů dvou (61 bp a 33 bp) a u pacientů heterozygotních (FCGR3A-158V/F) byly nalezeny tři fragmenty (94bp, 61 bp a 33 bp) odpovídající jak neštěpenému tak štěpenému produktu. (14)

Soubor nemocných a výsledky:

Provedli jsme retrospektivní analýzu léčebných výsledků 102 nemocných s folikulárním lymfomem, kteří byli v první linii léčení prognosticky stratifikovaným přístupem na Hemato-onkologické klinice FN Olomouc v letech 1996 až 2008. Tito pacienti byli vybráni na základě dostupnosti vzorků DNA.

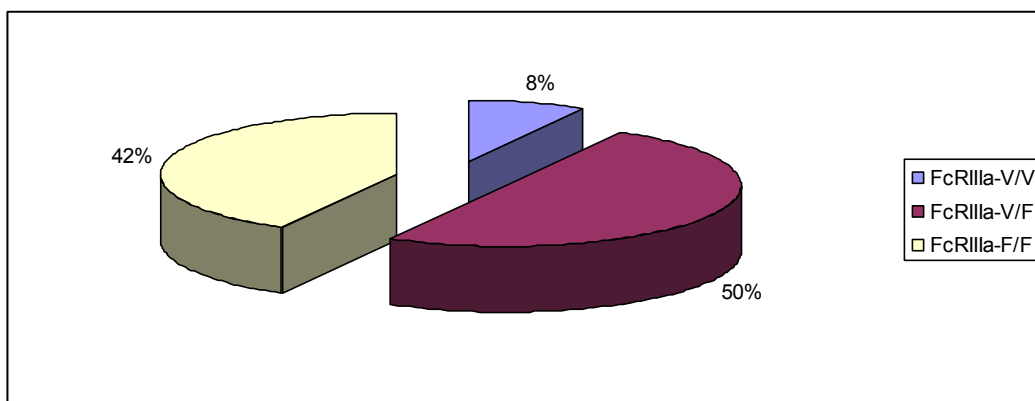
Tabulka č. 56. Vstupní charakteristiky souboru nemocných.

Věk při diagnóze, medián (rozmezí)	52 let (31-84)
Pokročilé stádium dle Ann Arbor	89/99 (90 %)
Bulky choroba (>7cm)	46/81 (57 %)
Postižení kostní dřeně lymfomem	60/87 (69 %)
LDH nad normu	31/102 (30 %)
s-TK (>15 UI/l)	35/87 (40,2 %)
B2M (>3 mg/L)	43/87 (49,4 %)
Doba sledování (medián)	54 měsíců

Četnost zastoupení jednotlivých variant FcγRIIIA-VV 8 %, VF 50 % a FF 42 % (graf č. 65). Vzhledem k nízké četnosti homozygotů V/V, jsme se rozhodli je analyzovat společně s heterozygoty V/F.

Mezi skupinami FcγRIIIA subtypů jsme nepozorovali rozdíly ve smyslu odlišně věkové struktury, zastoupení pohlaví, přítomnosti B-symptomů, bulky choroby, postižení kostní dřeně, klinického stádia, hladiny LDH nebo B2M. Rovněž distribuce FLIPI podskupin byla v obou populacích obdobná (chi-square, $p=0.6$).

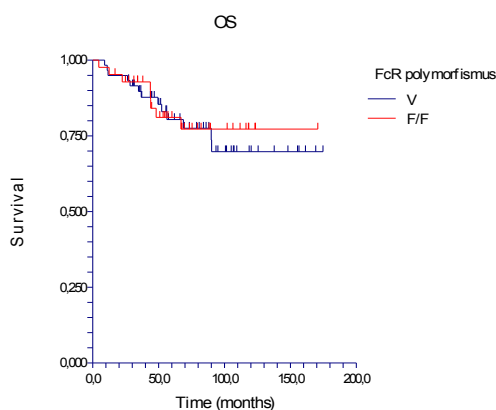
Nemocní se nelišili ani ve spektru (intenzitě) podané léčby či v četnosti aplikace rituximabu (chi-square, $p=0,38$ resp. $p=0,52$). Procento dosažených CR bylo v obou skupinách obdobné – 76,8 % ve skupině FcγRIIIA-VF/VV a 86,0 % u FcγRIIIA-FF ($p=ns$). Podobně se nelišila četnost CRm: 66,7 % ve skupině FcγRIIIA-VF/VV a 67,5 % u FcγRIIIA-FF ($p=ns$).



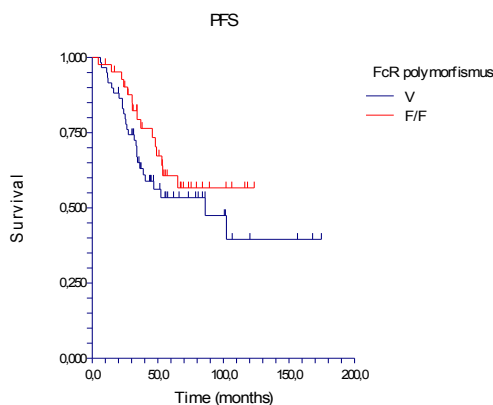
Graf č. 65. Zastoupení jednotlivých genotypů FcγRIIIA.

Medián sledování souboru dosáhl 54 měsíců. OS všech nemocných dosáhlo v 5 letech 81 % (95% CI 0,73-0,90). PFS v 5 letech dosáhl 58 % (95% CI 0,47-0,70) Pětileté OS nemocných s FcγRIIIA-FF dosáhlo 72 % ve srovnání s 81 % ve skupině nemocných FcγRIIIA-VF/VV ($p=0,83$) (graf č. 66). Pětileté PFS ve skupině FcγRIIIA-FF dosáhl 63 %, ve skupině nemocných s FcγRIIIA-VF/VV dosáhl PFS 55% ($p=0,24$) (graf č. 67). Byla provedena subanalýza přežití nemocných léčených rituximabem. V rámci podskupin FcγRIIIA nebyl zjištěn rozdíl jak v OS (log rank $p=0,99$) tak v PFS (log rank $p=0,35$).

Pacienti, kteří byli léčeni udržovací léčbou měli významně delší PFS v 5 letech (46 % vs 75 %, $p=0,005$) a také delší OS (76 % vs 100 %, $p=0,003$) než nemocní bez udržovací léčby. Subanalýza 35 nemocných léčených udržovací léčbou neprokázala rozdíl v PFS mezi skupinami dle FcγRIIIA.



Graf č. 66. OS stratifikováno dle FcγRIIIA podskupin. Log rank test = 0,83.



Graf č. 67. PFS stratifikováno dle FcγRIIIA podskupin. Log rank test = 0,24.

Tabulka č. 57. Výsledek univariační analýzy pro OS.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
FcγRIIIA	V / FF	0,98	0,50 – 1,94	0,96

Tabulka č. 58. Výsledek univariační analýzy pro PFS.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p- hodnot a
FcyRIIIA	V / FF	1,12	0,69 – 1,82	0,64

Závěr:

Polymorfismus FcyRIIIA nemá v populaci léčené prognosticky stratifikovaným přístupem žádný dopad na výsledky léčby ani přežití nemocných. Nemocní také shodně profitují z udržovací imunoterapie. Efekt infenzity léčby pravděpodobně překonává nepříznivý vliv nízkoafinitní varianty FcyRIIIA, který se uplatní jen v případě monoterapie protilátkou. Další výzkum polymorfismů genů kódujících komponenty účastníci se ADCC však může mít zásadní význam při vývoji nových generací monoklonálních protilátek tzv. II. typu s vyšším potenciálem aktivace buněčné cytotoxicity pacienta.

Diskuse:

Vztah mezi polymorfismem genu *FCGR3A* a léčebnou odpovědí na rituximab byl studován u pacientů s indolentními i agresivními lymfomy, a to jak v případě monoterapie anti CD20 protilátkou, tak při použití chemoimunoterapie (81, 84).

Guillaume Cartron (13) analyzoval vztah mezi polymorfismem *FCGR3A* genu a léčebnou odpovědí na primoléčbu rituximabem u pacientů s folikulárním lymfomem. Pacienti s homozygotní formou FcyRIIIa-158V dosahovali signifikantně více kompletních i molekulárních remisí. Nezávislý prognostický vliv V/V homozygocie na dosažení léčebné odpovědi byl potvrzen i multivariantní analýzou.

Podrobnější analýzu faktorů podílejících se na aktivitě ADCC provedli Weng s kolektivem (107) na souboru 87 pacientů s folikulárním lymfomem. Kromě přínosu polymorfismu genů *FCGR3A* a *FCGR2A*, byla na izolovaných nádorových buňkách studována i *in vitro* aktivita ADCC. Buněčná cytotoxicita byla vyšetřována pomocí radioizotopické metody –

měřením uvolnění izotopu chromu (^{51}Cr) ze značených nádorových buněk. Nebyl nalezen vztah mezi *in vitro* aktivitou ADCC a kvalitou léčebné odpovědi nemocných, případně mezi ADCC a expresí CD 20 molekuly na lymfomových buňkách. Vliv polymorfismu genů *FCGR3A* na kvalitu dosažené (molekulární) remise byl testován na souboru 34 nově diagnostikovaných nemocných s folikulárním lymfomem léčených prognosticky stratifikovanou chemoimunoterapií. Nebyl nalezen rozdíl mezi jednotlivými podskupinami co do četnosti dosažené molekulární remise, nicméně je zajímavé, že nemocní s homozygotní formou *FcgammaRIIIa 158 F/F* měli signifikantně vyšší FLIPI skóre při diagnóze než heterozygoti *F/V* a homozygoti *FcgammaRIIIa 158 V/V*. Významnou práci zkoumající přínos *FcgammaRIIIa* a *FcgammaRIIa* polymorfismu u pacientů léčených sekvenčně chemoterapií CHOP a rituximabem publikoval tým profesora Rambaldiho (12). Mezi jednotlivými skupinami nebyl nalezen rozdíl v kvalitě léčebné odpovědi či době do progrese lymfomu.

Ve shodě se světovou literaturou se zdá, že aplikace chemoterapie společně s monoklonální protilátkou význam polymorfismu *FCGR3A* stírá.

7.4. MULTIVARIAČNÍ ANALÝZA PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ

Úvod

S cílem nalezení nezávislých prediktorů prognózy v populaci našich nemocných jsme provedli multivariační analýzu metodou Coxovy regrese (Stepwise model LR). Byl sledován vliv proměnných na:

1. celkové přežití (OS)
2. dobu do progrese lymfomu (PFS)

Analýza byla zpracována zvlášť pro celou populaci nemocných bez a poté i včetně parametru molekulární remise.

1. Analýza faktorů OS

Do celkového modelu pro hodnocení OS vstupovaly tyto proměnné: věk, pohlaví, klinické stádium, postižení uzlin, přítomnost bulk, postižení kostní dřeně, hladina Hb, LDH, B2M, sTK, Ca-125, použití rituximabu, provedení autologní transplantace KB v 1.CR nebo 1.PR, aplikace udržovací léčby

Tabulka č. 59. Výsledek multivariační analýzy pro OS. Model bez molekulární remise.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
věk	≥ 60 let / < 60 let	7,51	2,23 – 25,3	0,01
s-TK	> 15 / ≤ 15 IU/l	5,90	1,28 – 27,13	0,023

Tabulka č. 60. Výsledek multivariační analýzy pro OS. Model včetně molekulární remise.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
MAINT	ano / ne	0,21	0 – 10,7	0,225

2. Analýza faktorů PFS

Do celkového modelu pro hodnocení PFS vstupovaly tyto proměnné: věk, pohlaví, klinické stádium, postižení uzlin, přítomnost bulk, postižení kostní dřeně, hladina Hb, LDH, B2M, sTK, Ca-125, použití rituximabu, provedení autologní transplantace KB v 1. CR nebo 1. PR, aplikace udržovací léčby.

Tabulka č. 61. Výsledek multivariační analýzy pro PFS. Model bez molekulární remise.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
s-TK	> 15 / ≤ 15 IU/l	4,27	1,90 – 9,60	<0,001
MAINT	ano / ne	0,33	0,13 – 0,81	0,015
ASCT	ano / ne	0,26	0,10 – 0,67	0,005

Tabulka č. 62. Výsledek multivariační analýzy pro PFS. Model včetně molekulární remise.

	Riziková kategorie	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti	p- hodnot a
s-TK	> 15 / ≤ 15 IU/l	3,67	1,01 – 13,41	0,049
CRm	ne / ano	6,36	2,11 – 19,16	0,001

Závěr:

V rámci multivariační analýzy s cílovým parametrem OS byly prokázány 2 nezávislé prediktivní faktory: věk nad 60 let (HR 7,5) a vyšší hladina s-TK při diagnóze (HR 5,9). V případě zahrnutí i proměnné molekulární remise do analýzy byla modelem prokázána pouze udržovací léčba. Tato proměnná však nedosáhla statistické významnosti.

V rámci analýzy s cílovým parametrem PFS byly rozpoznány 3 nezávislé proměnné: hladina s-TK, aplikace udržovací terapie a provedení ASCT v 1. kompletní nebo parciální remisi choroby. Vysoká hladina s-TK při diagnóze je spojena s 4,27 krát vyšším rizikem progresu nebo relapsu, naopak aplikace udržovací léčby toto riziko snižuje o 67 % (HR 0,33) a provedení ASCT v první linii léčby o 74 % (HR 0,26).

Při konstrukci modelu se zahrnutím parametru molekulární remise byly identifikovány 2 nezávislé proměnné: hladina s-TK (HR 3,67) a nedosažení molekulární remise po 1. linii léčby (HR 6,36).

Diskuse:

Výsledky multivariačních analýz dokládají fakt, že zlepšení účinnosti léčby a celkové prognózy pacientů vede k oslabení dříve používaných prognostických schémat (36, 80, 86, 93). Definice rizikového nemocného se opírá o jiné parametry než dříve. Nově se ke slovu dostávají moderní tumor markery, hodnocení remise na molekulární úrovni a testování individuálních vlastností jedince na úrovni polymorfismu genů (78, 81). Zatímco současné výsledky terapie nízkce-středně rizikových nemocných jsou vysoce uspokojivé, existuje stále skupina pacientů, kteří jsou ve vysokém riziku selhání léčby. Úkolem moderních prognostických schémat

je spolehlivě identifikovat tyto nemocné a nabídnout jim adekvátní alternativu ke konvenčním režimům imunochemoterapie (R-CHOP). Rizikem uzpůsobená terapie nabízí i nemocným s vysokým rizikem šanci na dlouhodobé přežití. V případě nemocných léčených ASCT v první linii tato šance přesahuje 75 % v 5 letech. Žádný z publikovaných léčebných postupů nedosáhl v této populaci lepších dlouhodobých výsledků.

8. ZÁVĚRY VYPLÝVAJÍCÍ Z PROVEDENÝCH ANALÝZ

1. ANALÝZA LÉČEBNÝCH VÝSLEDKŮ A PŘEŽITÍ

Analyzovali jsme léčebné výsledky a přežití populace 209 pacientů s FL. Studovaná populace pacientů byla charakterizována častou přítomností pokročilého stádia nemoci (75,6 %) s velkou nádorovou masou (51,7 % nemocných mělo uzlinový bulk), s častým extranodálním postižením a s častým zastoupením vysoce rizikových nemocných dle FLIPI (40 %). Celkem bylo kurativně léčeno 183 (88 %) pacientů, z toho v 58 % byla léčba uzpůsobena riziku. 52 % pacientů bylo léčeno monoklonální protilátkou rituximabem a 33 % nemocných následnou udržovací imunoterapií. Celkem 146 nemocných (83 %) dosáhlo CR nebo CRu, 24 nemocných PR (14 %) a pouze 5 pacientů na terapii nereagovalo. PFS v 5 letech dosáhlo 56,9 % (95% CI 49-64%), OS v 5 letech dosáhlo 83,6 % (95% CI 0,78-0,89).

S ohledem na nesourodost obou skupin nemocných léčených a neléčených dle rizika (tabulka č. 19), nelze přesvědčivě prokázat efekt riziku uzpůsobené terapie a to jak na kvalitu dosahovaných léčebných odpovědí, tak na dlouhodobé výsledky přežití.

Potvrdili jsme přínos rituximabu na prodloužení intervalu do progresu choroby a rovněž významný příznivý efekt udržovací léčby na prodloužení intervalu do progresu a celkového přežití.

2. VÝZNAM KONVENČNÍCH PROGNOTICKÝCH FAKTORŮ

V rámci predikce OS i PFS byl jako signifikantní prediktivní faktor rozpoznán pouze věk nad 60 let. Skóre FLIPI jako takové signifikantně stratifikuje v celé populaci pouze mezi středním a vysokým rizikem a nízkým a vysokým rizikem nízká a střední kategorie rizika splývá.

V případě subanalýzy populace léčené riziku uzpůsobenou terapií FLIPI zcela ztrácí schopnost predikce prognózy a to jak pro OS tak pro PFS.

3. PROGNOTICKÝ VÝZNAM SEROLOGICKÝCH PARAMETRŮ

Analýza významu moderních serologických parametrů prokázala jejich potenciál v hodnocení prognózy. Hladina B2M, s-TK, IL-2R stanovená při diagnóze predikuje (s výjimkou s-TK v případě PFS) jak celkové přežití, tak čas do progresu nemoci. Jako velmi perspektivní se jeví i stanovení hladiny IL-2R – přes malé počty analyzovaných probandů je zřejmý trend rozdílného přežití nemocných.

4. PROGNOTICKÝ VÝZNAM MOLEKULÁRNÍ REMISE

Analýza významu dosažení molekulární remise po první linii terapie ukazuje, že nemocní z ní významně profitují. Naproti tomu nedosažení CRm je spojeno s 5,85 krát vyšším rizikem úmrtí a 7,38 krát vyšším rizikem progresu nebo relapsu lymfomu. Hodnocení CRm si zejména v případě PFS zachovává robustní prediktivní sílu i v éře intenzivní, riziku uzpůsobené terapie.

5. PROGNOTICKÝ VÝZNAM POYLMORFISMU FCGRIIIA

Polymorfismus FcγRIIIA nemá v populaci léčené prognosticky stratifikovaným přístupem žádný dopad na výsledky léčby ani přežití nemocných. Nemocní také shodně profitují z udržovací imunoterapie. Efekt intenzity léčby pravděpodobně překonává nepříznivý vliv nízkoafinitní varianty FcγRIIIA.

6. MULTIVARIAČNÍ ANALÝZY PROGNOTICKÝCH FAKTORŮ

V rámci multivariační analýzy s cílovým parametrem OS byly prokázány 2 nezávislé prediktivní faktory: věk nad 60 let (HR 7,5) a vyšší hladina s-TK při diagnóze (HR 5,9). V rámci analýzy s cílovým parametrem PFS byly rozpoznány 3 nezávislé proměnné: hladina s-TK, aplikace udržovací terapie a provedení ASCT v 1. kompletní nebo parciální remisi choroby. Vysoká hladina s-TK při diagnóze je spojena s 4,27 krát vyšším rizikem progresu nebo relapsu, naopak aplikace udržovací léčby toto riziko snižuje o 67 % (HR 0,33) a provedení ASCT v první linii léčby o 74 % (HR 0,26). Při konstrukci modelu se zahrnutím parametru molekulární remise byly identifikovány 2 nezávislé proměnné: hladina s-TK (HR 3,67) a nedosažení molekulární remise po 1. linii léčby (HR 6,36).

9. SEZNAM TABULEK A GRAFŮ

TABULKY

- Tabulka č. 1. Hodnocení léčebné odpovědi dle Chesona
- Tabulka č. 2. Mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy (FLIPI)
- Tabulka č. 3. Přídavné rizikové faktory u FL
- Tabulka č. 4. Komplexní stanovení rizika nemocných
- Tabulka č. 5. Stratifikace nemocných do jednotlivých léčebných ramen
- Tabulka č. 6. Složení chemoterapie R-CHOP
- Tabulka č. 7. Schéma sekvenční imuno(R)chemoterapie
- Tabulka č. 8. Složení chemoterapie R-PACEBO
- Tabulka č. 9. Složení chemoterapie R-IVAM
- Tabulka č. 10. Složení chemoterapie R-HAM
- Tabulka č. 11. Složení chemoterapie ProMACE-CytaBOM
- Tabulka č. 12. Schéma sekvenční imuno(R)chemoterapie zakončené transplantací PKB.
- Tabulka č. 13. Složení chemoterapie R-R-HAM a stimulace PKB
- Tabulka č. 14. Složení chemoterapie (přípravného režimu) BEAM
- Tabulka č. 15. Základní charakteristiky souboru nemocných s FL
- Tabulka č. 16. Zastoupení morfologických variant FL dle histologického gradingu
- Tabulka č. 17. Samostatně hodnocené lokality lymfatických uzlin z hlediska jejich možného postižení lymfomem.
- Tabulka č. 18. Hodnoty krevního obrazu a serologických prognostických parametrů při diagnóze onemocnění
- Tabulka č. 19. Srovnání pacientů léčených a neléčených prognosticky stratifikovaným přístupem
- Tabulka č. 20. Analýza léčebných odpovědí ve vztahu k aplikaci riziku uzpůsobené terapie
- Tabulka č. 21. Analýza léčebných odpovědí ve vztahu ke vstupnímu riziku dle FLIPI
- Tabulka č. 22. Shrnutí výsledků pro OS a PFS celého souboru nemocných
- Tabulka č. 23. Shrnutí výsledků OS skupin nemocných stratifikovaných dle FLIPI
- Tabulka č. 24. Shrnutí výsledků PFS celého souboru nemocných stratifikovaných dle FLIPI
- Tabulka č. 25. Shrnutí výsledků OS skupin nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií stratifikovaných dle FLIPI
- Tabulka č. 26. Shrnutí výsledků PFS skupin nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií stratifikovaných dle FLIPI
- Tabulka č. 27. Shrnutí výsledků OS dle intenzity chemoterapie první linie
- Tabulka č. 28. Shrnutí výsledků PFS dle intenzity chemoterapie první linie
- Tabulka č. 29. Shrnutí výsledků OS dle intenzity chemoterapie první linie. Subanalýza nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem.
- Tabulka č. 30. Shrnutí výsledků PFS dle intenzity chemoterapie první linie. Subanalýza nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem
- Tabulka č. 31. Shrnutí výsledků OS dle léčebné odezvy po první linii terapie

Tabulka č. 32. Shrnutí výsledků PFS dle léčebné odezvy po první linii terapie.

Tabulka č. 33. Shrnutí výsledků OS dle aplikace rituximabu v první linii terapie

Tabulka č. 34. Shrnutí výsledků PFS dle aplikace rituximabu v první linii terapie.

Tabulka č. 35. Shrnutí výsledků OS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie.

Tabulka č. 36. Shrnutí výsledků PFS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie

Tabulka č. 37. Srovnání přežití vysoce rizikových nemocných léčených riziku neuzpůsobenou léčbou

Tabulka č. 38. Shrnutí výsledků OS dle věku nemocných při diagnóze

Tabulka č. 39. Shrnutí výsledků PFS dle věku nemocných při diagnóze

Tabulka č. 40. Výsledek univariační analýzy pro OS. Testovány faktory sdružené ve FLIPI. Celá populace nemocných

Tabulka č. 41. Výsledek univariační analýzy pro PFS. Testovány faktory sdružené ve FLIPI. Celá populace nemocných

Tabulka č. 42. Shrnutí výsledků OS dle hladiny B2M při diagnóze

Tabulka č. 43. Shrnutí výsledků PFS dle hladiny B2M při diagnóze

Tabulka č. 44. Shrnutí výsledků OS dle hladiny s-TK při diagnóze

Tabulka č. 45. Shrnutí výsledků PFS dle hladiny s-TK při diagnóze

Tabulka č. 46. Shrnutí výsledků OS dle hladiny Ca-125 při diagnóze

Tabulka č. 47. Shrnutí výsledků PFS dle hladiny Ca-125 při diagnóze

Tabulka č. 48. Shrnutí výsledků OS dle hladiny IL-2R při diagnóze

Tabulka č. 49. Shrnutí výsledků PFS dle hladiny IL-2R při diagnóze

Tabulka č. 50. Výsledek univariační analýzy pro OS. Celá populace nemocných

Tabulka č. 51. Výsledek univariační analýzy pro PFS. Celá populace nemocných

Tabulka č. 52. Podrobná analýza vlivu dosažení CRm na OS

Tabulka č. 53. Podrobná analýza vlivu dosažení CRm na PFS

Tabulka č. 54. Výsledek univariační analýzy pro OS

Tabulka č. 55. Výsledek univariační analýzy pro PFS

Tabulka č. 56. Vstupní charakteristiky souboru nemocných

Tabulka č. 57. Výsledek univariační analýzy pro OS

Tabulka č. 58. Výsledek univariační analýzy pro PFS

Tabulka č. 59. Výsledek multivariační analýzy pro OS. Model bez molekulární remise

Tabulka č. 60. Výsledek multivariační analýzy pro OS. Model včetně molekulární remise

Tabulka č. 61. Výsledek multivariační analýzy pro PFS. Model bez molekulární remise

Tabulka č. 62. Výsledek multivariační analýzy pro PFS. Model včetně molekulární remise

GRAFY

Graf č. 1. Distribuce pacientů dle roku diagnózy

Graf č. 2. Věkové rozložení souboru

Graf. č. 3. Zastoupení jednotlivých stádií lymfomu dle systému Ann Arbor

Graf č. 4. Spektrum postižení extranodálních lokalit potvrzených pomocí sternální punkce, imunofenotypizace krve a tělesných tekutin, biopsie resp. PET/CT

Graf. č. 5 Zastoupení nemocných dle počtu postižených uzlinových lokalit.

Graf. č. 6. Zastoupením nemocných dle přítomnosti uzlinové masy >7cm (bulk)

Graf. č. 7. Podskupiny nemocných dle dosaženého skóre FLIPI (v procentech)

Graf. č. 8. Podskupiny nemocných dle rizikových kategorií FLIPI (v procentech)

Graf. č. 9. Rozdělení iniciální léčby dle intenzity chemoterapie

Graf. č. 10. Rozdělení iniciální léčby dle konkomitantní aplikace rituximabu

Graf. č. 11. Podíl nemocných léčených udržovací léčbou v rámci 1. linie terapie

Graf. č. 12. Spektrum udržovací léčby po 1. linii terapie.

Graf. č. 13. OS celého souboru nemocných (n=209)

Graf. č. 14. PFS celého souboru nemocných léčených chemoterapií (n=183)

Graf č. 15. OS dle rizikových skupin FLIPI celého souboru nemocných

Graf. č. 16. PFS dle rizikových skupin FLIPI celého souboru nemocných

Graf. č. 17. OS dle rizikových skupin FLIPI nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií

Graf. č. 18. PFS dle rizikových skupin FLIPI nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií

Graf. č. 19. OS dle intenzity chemoterapie první linie

Graf. č. 20. PFS dle intenzity chemoterapie první linie

Graf. č. 21. OS dle intenzity chemoterapie první linie u nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem

Graf. č. 22. PFS dle intenzity chemoterapie první linie u nemocných léčených prognosticky stratifikovaným přístupem

Graf. č. 23. OS dle léčebné odezvy po první linii terapie

Graf č. 24. PFS dle léčebné odezvy po první linii terapie

Graf č. 25. OS dle aplikace rituximabu v rámci první linie terapie

Graf. č. 26. OS dle aplikace rituximabu v rámci první linie terapie. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií

Graf č. 27. PFS dle aplikace rituximabu v rámci první linie terapie

Graf č. 28. PFS dle aplikace rituximabu v rámci první linie terapie. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií

Graf. č. 29. OS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie, analýza celé populace

Graf č. 30. OS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie. Subanalýza populace léčené riziku uzpůsobenou terapií

Graf č. 31. PFS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie. Analýza celé populace

Graf č. 32. PFS dle aplikace udržovací léčby po první linii terapie. Subanalýza populace léčené riziku uzpůsobenou terapií

Graf č. 33. OS dle věku nemocných při diagnóze. Celá populace nemocných

Graf č. 34. OS dle věku nemocných při diagnóze. Populace léčená prognosticky stratifikovaným způsobem

Graf č. 35. PFS dle věku nemocných při diagnóze. Celá populace nemocných

Graf. č. 36. PFS dle věku nemocných při diagnóze. Populace léčená prognosticky stratifikovaným způsobem

Graf č. 37. OS dle klinického stádia při diagnóze, celá populace nemocných

Graf č. 38. PFS dle klinického stádia při diagnóze, celá populace nemocných

Graf č. 39. OS dle počtu postižených uzlinových lokalit při diagnóze, celá populace nemocných

Graf č. 40. PFS dle počtu postižených uzlinových lokalit při diagnóze, celá populace nemocných

Graf č. 41. OS dle hodnoty LDH při diagnóze, celá populace nemocných

Graf č. 42. PFS dle hodnoty LDH při diagnóze, celá populace nemocných

Graf č. 43. OS dle hodnoty Hb při diagnóze, celá populace nemocných

Graf č. 44. PFS dle hodnoty Hb při diagnóze, celá populace nemocných

Graf č. 45. OS stratifikované dle hladiny B2M. Celá populace nemocných

Graf č. 46. OS stratifikované dle hladiny B2M. Subanalýza nemocných léčených dle rizika

Graf č. 47. PFS stratifikované dle hladiny B2M. Celá populace nemocných

Graf č. 48. PFS stratifikované dle hladiny B2M. Subanalýza nemocných léčených dle rizika

Graf č. 49. OS stratifikované dle hladiny s-TK. Celá populace nemocných

Graf č. 50. OS stratifikované dle hladiny s-TK. Subanalýza populace léčené prognosticky stratifikovaným přístupem

Graf č. 51. PFS stratifikované dle hladiny s-TK. Celá populace nemocných

Graf č. 52. PFS stratifikované dle hladiny s-TK. Subanalýza populace léčené prognosticky stratifikovaným přístupem

Graf č. 53. OS stratifikované dle hladiny Ca-125. Celá populace nemocných

Graf. č. 54. OS stratifikované dle hladiny Ca-125. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou léčbou

Graf č. 55. PFS stratifikované dle hladiny Ca-125. Celá populace nemocných

Graf č. 56. PFS stratifikované dle hladiny Ca-125. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou léčbou

Graf č. 57. OS stratifikované dle hladiny IL-2R. Celá populace nemocných

Graf č. 58. OS stratifikované dle hladiny IL-2R. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií

Graf č. 59. PFS stratifikované dle hladiny IL-2R. Celá populace nemocných

Graf č. 60. PFS stratifikované dle hladiny IL-2R. Subanalýza nemocných léčených riziku uzpůsobenou terapií

Graf č. 61. OS stratifikováno dle dosažené léčebné odpovědi. Celá populace nemocných

Graf č. 62. OS stratifikováno dle dosažené léčebné odpovědi. Subanalýza populace léčené riziku uzpůsobenou terapií
Graf č.63. PFS stratifikováno dle dosažené léčebné odpovědi. Celá populace nemocných
Graf č. 64. OS stratifikováno dle dosažené léčebné odpovědi. Subanalýza populace léčené riziku uzpůsobenou terapií
Graf č. 65. Zatoupení jednotlivých genotypů FcyRIIIA
Graf č. 66. OS stratifikováno dle FcyRIIIA podskupin
Graf č. 67. PFS stratifikováno dle FcyRIIIA podskupin

10. SEZNAM LITERATURY

1. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
2. Albiner-Hegy A, Hochreutener B, Abdou MT, et al. High frequency of t(14;18)-translocation breakpoints outside of major breakpoint and minor cluster regions in follicular lymphomas. *Am J Pathol* 2002; 160: 823-832.
3. Alter G, Malenfant JM, Altfeld M. CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity. *J Immunol Methods* 2004;294:15-22.
4. Arcaini L, Merli M, Passamonti F, Rizzi S, Ferretti V, Rattotti S, Pascutto C, Paulli M, Lazzarino M. Validation of follicular lymphoma international prognostic index 2 (FLIPI 2) score in an independent series of follicular lymphoma patients. *Br J Haematol* 2010;149:455-7.
5. Azad A, Campbell P. High rates of infection associated with the use of maintenance rituximab monotherapy in non-Hodgkin lymphoma. *Intern Med J* 2009;39:778-9.
6. Baró C, Espinet B, Salido M, García M, Sánchez B, Florensa L, Bellosillo B, Serrano S, Solé F. Cryptic IGH/BCL2 rearrangements with variant FISH patterns in follicular lymphoma. *Leuk Res* 2011;35(2):256-9.
7. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, Champion L, Dupas B, Le Gouill S. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica* 2008;93:471-2.
8. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, Straetmans N, Tilly H, Tabah I, Solal-Céligny P. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15:1110-7.
9. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic

- Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006;108:1504-8.
10. Byers RJ, Sakhinia E, Joseph P, Glennie C, Hoyland JA, Menasce LP, Radford JA, Illidge T. Clinical quantitation of immune signature in follicular lymphoma by RT-PCR-based gene expression profiling. *Blood* 2008;111:4764-70.
 11. Canioni D, Salles G, Mounier N, Brousse N, Keuppens M, Morchhauser F, Lamy T, Sonet A, Rousselet MC, Foussard C, Xerri L. High numbers of tumor-associated macrophages have an adverse prognostic value that can be circumvented by rituximab in patients with follicular lymphoma enrolled onto the GELA-GOELAMS FL-2000 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:440-6.
 12. Carlotti E, Palumbo GA, Oldani E, Tibullo D, Salmoiraghi S, Rossi A, Golay J, Pulsoni A, Foà R, Rambaldi A. Fcγ3 and Fcγ2 polymorphisms do not predict clinical outcome of follicular non-Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential CHOP and rituximab. *Haematologica* 2007;92:1127-30.
 13. Cartron G, Blasco H, Piantaud G, Watier H, Le Guellec C. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:43-52.
 14. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, Watier H. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fcγ3 gene. *Blood* 2002;99:754-8.
 15. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004;104:2635-42.
 16. Dallman C, Johnson PW, Packham G. Differential regulation of cell survival by CD40. *Apoptosis* 2003;8:45-53.
 17. Dall'Ozzo S, Tartas S, Piantaud G, Cartron G, Colombat P, Bardos P, Watier H, Thibault G. Rituximab-dependent cytotoxicity by natural killer cells: influence of FCGR3A polymorphism on the concentration-effect relationship. *Cancer Res* 2004;64:4664-9.
 18. Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, Fisher RI, Braziel RM, Rimsza LM, Grogan TM, Miller TP, LeBlanc M, Greiner TC, Weisenburger DD, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Smeland EB, Kvaloy S, Holte H, Delabie J, Connors JM, Lansdorf PM, Ouyang Q, Lister TA, Davies AJ, Norton AJ, Muller-Hermelink HK, Ott G, Campo E, Montserrat E, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Yang L, Powell J, Zhao H, Goldschmidt N, Chiorazzi M, Staudt LM. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004;351:2159-69.
 19. Dave SS. Follicular lymphoma and the microenvironment. *Blood* 2008;111:4427-8.

20. De Jong D. Molecular Pathogenesis of Follicular Lymphoma: A Cross Talk of Genetic and Immunologic Factors. *J Clin Oncol* 2005;23:6358-6363.
21. Decaudin D, Lepage E, Brousse N, Brice P, Harousseau JL, Belhadj K, Tilly H, Michaux L, Chèze S, Coiffier B, Solal-Céligny P. Low-grade stage III-IV follicular lymphoma: multivariate analysis of prognostic factors in 484 patients-a study of the groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1999;17:2499-505.
22. Dijkstra HM, Scheepers RH, Oost WW, Stegeman CA, van der Pol WL, Sluiter WJ, Kallenberg CG, van de Winkel JG, Tervaert JW. Fcγ receptor polymorphisms in Wegener's granulomatosis: risk factors for disease relapse. *Arthritis Rheum* 1999;42:1823-7.
23. Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood* 2010;115:289-95.
24. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, Shumansky K, Spinelli JJ, Gill K, Klasa R, Voss N, Connors JM, Gascoyne RD. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood* 2005;106:2169-74.
25. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, Pro B, Pileri S, Pulsoni A, Soubeyran P, Cortelazzo S, Martinelli G, Martelli M, Rigacci L, Arcaini L, Di Raimondo F, Merli F, Sabattini E, McLaughlin P, Solal-Céligny P. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-62.
26. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, Chisesi T, Clo V, Bellesi G, Magagnoli M, Liberati M, Boccomini C, Niscola P, Pavone V, Cuneo A, Santini G, Brugiattelli M, Baldini L, Rigacci L, Resegotti L. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi. Blood* 2000;95:783-9.
27. Fehervari Z, Sakaguchi S. A paragon of self-tolerance: CD25+CD4+ regulatory T cells and the control of immune responses. *Arthritis Res Ther* 2004;6:19-25.
28. Fehervari Z, Sakaguchi S. Control of Foxp3+ CD25+CD4+ regulatory cell activation and function by dendritic cells. *Int Immunol* 2004;16:1769-80.
29. Fijen CA, Bredius RG, Kuijper EJ, Out TA, De Haas M, De Wit AP, Daha MR, De Winkel JG. The role of Fcγ receptor polymorphisms and C3 in the immune defence against *Neisseria meningitidis* in complement-deficient individuals. *Clin Exp Immunol* 2000;120:338-45.
30. Fischer L, Penack O, Gentilini C, Nogai A, Muessig A, Thiel E, Uharek L. The anti-lymphoma effect of antibody-mediated

- immunotherapy is based on an increased degranulation of peripheral blood natural killer (NK) cells. *Exp Hematol* 2006;34:753-9.
31. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, Stansfeld AG, Richards MA, Dhaliwal HS, Malpas JS, Lister TA. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986;4:1470-80.
 32. Ghielmini M, Schmitz SF, Bürki K, Pichert G, Betticher DC, Stupp R, Wernli M, Lohri A, Schmitter D, Bertoni F, Cerny T. The effect of Rituximab on patients with follicular and mantle-cell lymphoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:123-6.
 33. Gine E, Montoto S, Bosch F, Arenillas L, Mercadal S, Villamor N, Martínez A, Colomo L, Campo E, Montserrat E, López-Guillermo A. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17:1539-45.
 34. Goff L, Summers K, Iqbal S, Kuhlmann J, Kunz M, Louton T, Hagenbeek A, Morschhauser F, Putz B, Lister A, Rohatiner A. Quantitative PCR analysis for Bcl-2/IgH in a phase III study of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan as consolidation of first remission in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:6094-100.
 35. Golay J, Cittera E, Di Gaetano N, Manganini M, Mosca M, Nebuloni M, van Rooijen N, Vago L, Introna M. The role of complement in the therapeutic activity of rituximab in a murine B lymphoma model homing in lymph nodes. *Haematologica* 2006;91:176-83.
 36. Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007;109:4617-26.
 37. Gribben JG, Neuberg D, Barber M, et al. Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. *Blood* 1994; 83: 3800-3807.
 38. Gutiérrez A, Martínez-Serra J, Barceló B, Sampol A, Viñas L, González G, Bea MD, Amat JC, Martín J, Ramos R, Bautista A, Forteza-Rey J, Rodríguez J, Besalduch J. Prognostic value of serum CA125 levels in diffuse large B-cell lymphoma: potential role of a new sex- and age-adjusted reference value. *Int J Lab Hematol*. 2010 Dec;32(6 Pt 2):582-9.
 39. Hatjiharissi E, Hansen M, Santos DD, Xu L, Leleu X, Dimmock EW, Ho AW, Hunter ZR, Branagan AR, Patterson CJ, Kortsaris A, Verselis S, Fox E, Treon SP. Genetic linkage of Fc gamma RIIa and Fc gamma RIIIa and implications for their use in predicting clinical responses to CD20-directed monoclonal antibody therapy. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7:286-90.
 40. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wörmann B, Fuchs

- R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-32.
41. Hirt C, Schuler F, Kiefer T, Schwenke C, Haas A, Niederwieser D, Nesper S, Assmann M, Srock S, Rohrberg R, Dachsel K, Leithäuser M, Rabkin CS, Herold M, Dölken G. Rapid and sustained clearance of circulating lymphoma cells after chemotherapy plus rituximab: clinical significance of quantitative t(14;18) PCR monitoring in advanced stage follicular lymphoma patients. *Br J Haematol* 2008;141:631-40.
42. Höglund M, Sehn L, Connors JM, Gascoyne RD, Siebert R, Säll T, Mitelman F, Horsman DE. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways of clonal evolution in follicular lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;39:195-204.
43. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, Zhang L, Colocci N, Frankel S, Horning SJ. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:1607-14.
44. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20:75-88.
45. Isaacson PG. The revised European-American lymphoma (REAL) classification. *Clin Oncol* 1995;7(6):347-8.
46. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. 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.
47. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
48. Jacob MC, Piccinni MP, Bonnefoix T, Sotto MF, Couderc P, Bensa JC, Sotto JJ. T lymphocytes from invaded lymph nodes in patients with B-cell derived non-Hodgkin's lymphoma: reactivity toward the malignant clone. *Blood* 1990;75:1154-62.
49. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the

- management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? Clin Lymphoma Myeloma 2008;8:287-93.
50. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte MF, Fillet G, Rigo P. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Commun 1999;20:13-20.
 51. Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:259-65, 510-1.
 52. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. JAMA 1958;53: 457-481.
 53. Katzenberger T, Kalla J, Leich E, Stocklein H, Hartmann E, Barnickel S, Wessendorf S, Ott MM, Müller-Hermelink HK, Rosenwald A, Ott G. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. Blood 2009;113:1053-61.
 54. Keeney GE, Gooley TA, Pham RN, Press OW, Pagel JM, Petersdorf SH, Maloney DG, Bensinger W, Holmberg L, Gopal AK. The pretransplant Follicular Lymphoma International Prognostic Index is associated with survival of follicular lymphoma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2007;48:1961-7.
 55. Konoplev SN, Fritsche HA, O'Brien S, Wierda WG, Keating MJ, Gornet TG, St Romain S, Wang X, Inamdar K, Johnson MR, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE. High serum thymidine kinase 1 level predicts poorer survival in patients with chronic lymphocytic leukemia. Am J Clin Pathol. 2010 Sep;134(3):472-7.
 56. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, Pulsoni A, Musso M, Liberati AM, Olivieri A, Gallamini A, Pogliani E, Scalabrini DR, Callea V, Di Raimondo F, Pavone V, Tucci A, Cortelazzo S, Levis A, Boccadoro M, Majolino I, Pileri A, Gianni AM, Passera R, Corradini P, Tarella C; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. Blood 2008;111:4004-13.
 57. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, Cuggia M, Le Jeune F, Bahri H, Barge ML, Lamy T, Garin E. Diagnostic and prognostic impact of (18)F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010 Dec;37:2307-14.
 58. Leich E, Salaverria I, Bea S, Zettl A, Wright G, Moreno V, Gascoyne RD, Chan WC, Braziel RM, Rimsza LM, Weisenburger DD, Delabie J, Jaffe ES, Lister A, Fitzgibbon J, Staudt LM, Hartmann EM, Mueller-Hermelink HK, Campo E, Ott G, Rosenwald A. Follicular lymphomas with and without

- translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood* 2009;114:826-34.
59. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M, Kneba M, Schmitz N, Metzner B, Pfirrmann M, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2667-74.
 60. Limpens J, de Jong D, van Krieken JH, Price CG, Young BD, van Ommen GJ, Kluin PM. Bcl-2/JH rearrangements in benign lymphoid tissues with follicular hyperplasia. *Oncogene* 1991;6:2271-2276.
 61. Lopci E, Santi I, Derenzini E, Fonti C, Savelli G, Bertagna F, Bellò M, Botto B, Huglo D, Morschhauser F, Zinzani P, Fanti S. FDG-PET in the assessment of patients with follicular lymphoma treated by ibritumomab tiuxetan Y 90: multicentric study. *Ann Oncol* 2010;21:1877-83.
 62. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, Offner FC, Gomez-Codina J, Belch A, Cunningham D, Wassner-Fritsch E, Stein G. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4579-86.
 63. Mena LM, Setoain X, Abrisqueta P, Rodriguez S, Lopez-Guillermo A, Fuster D, Lafuente S, Fuertes S, Rubí S, Pons F. Histological transformation of follicular lymphoma after treatment: a case evaluated with PET/CT. *Clin Nucl Med* 2009;34:793-4.
 64. Metha BA, Advani SH, Nadkarni SJ. Natural killer activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Neoplasma* 1988;35:61-8.
 65. Montoto S, Lopez-Guillermo A, Altes A, Perea G, Ferrer A, Camós M, Vilella L, Bosch F, Esteve J, Cervantes F, Bladé J, Nomdedeu B, Campo E, Sierra J, Montserrat E. Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol* 2004;15:1484-9.
 66. Morito T, Fujihara M, Asaoku H, Tari A, Sato Y, Ichimura K, Tanaka T, Takata K, Tamura M, Yoshino T. Serum soluble interleukin-2 receptor level and immunophenotype are prognostic factors for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2009 Jul;100(7):1255-60.
 67. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, Huijgens PC, Kolstad A, d'Amore F, Gonzalez Diaz M, Petrini M, Sebban C, Zinzani PL, van Oers MH, van Putten W, Bischof-Delaloye A, Rohatiner A, Salles G, Kuhlmann J, Hagenbeek A. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional

- therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-64.
68. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107:265-76.
 69. Nie HH, Hadlai H, Jenkins JG, Steinbrenner K, Bent DH. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). New York, NY: McGraw-Hill, 1979.
 70. Ojha RP, Brown LM, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Addressing uncertainty regarding the utility of carbohydrate antigen-125 as a prognostic marker in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010 Sep;51(9):1754-7.
 71. Oki Y, Kato H, Matsuo K, Kuwatsuka Y, Taji H, Yamamoto K, Kagami Y, Morishima Y. Prognostic value of serum soluble interleukin-2 receptor level in patients with diffuse large B cell lymphoma, treated with CHOP- or RCHOP-based therapy. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jul;49(7):1345-51.
 72. Ott G, Rosenwald A. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma. *Haematologica* 2008;93:1773-6.
 73. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics* 2010;30:269-91.
 74. Pan ZL, Ji XY, Shi YM, Zhou J, He E, Skog S. Serum thymidine kinase 1 concentration as a prognostic factor of chemotherapy-treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Aug;136(8):1193-9. Epub 2010 Feb 7.
 75. Papajik T, Jedlickova K, Kriegova E, Jarosova M, Raida L, Faber E, Hubáček J, Vondráková J, Pikalová Z, Indrák K. Polymerase chain reaction detection of cells carrying t(14;18) in bone marrow of patients with follicular and diffuse large B-cell lymphoma: the importance of analysis at diagnosis and significance of long-term follow-up. *Neoplasma* 2001;48:501-5.
 76. Papajik T, Mysliveček M, Sedova Z, Buriankova E, Prochazka V, Koranda P, Raida L, Kubová Z, Palová M, Kučerová L, Flodr P, Jarkovský J, Dušek L, Indrák K. Standardised uptake value of (18) F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2011 Jan;86:32-7.
 77. Penack O, Gentilini C, Fischer L, Asemissen AM, Scheibenbogen C, Thiel E, Uharek L. CD56dimCD16neg cells are responsible for natural cytotoxicity against tumor targets. *Leukemia* 2005;19:835-40.
 78. Prochazka V, Papajik T, Gazdova J, Divoka M, Rozmanova S, Faber E, Raida L, Kucerova L, Langova K, Jarosova M, Indrak K. FcγRIIIA receptor genotype does not influence an outcome in patients with follicular lymphoma treated with risk-adapted immunochemotherapy. *Neoplasma*. 2011;58(3):263-70.
 79. Procházka V, Papajík T. Molecular Remission in Follicular Lymphoma: Is the Era of Residual Disease Monitoring Over? *J Clin Oncol*. 2011 Mar 7.

80. Prochazka V, Papajik T., Jarosova M., Indrak K. PROGNOSTIC FACTORS IN FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE RITUXIMAB ERA: HOW TO IDENTIFY A HIGH-RISK PATIENT? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011; 155:XX. In press.
81. Prochazka V, Rozmanova S, Papajik T, Jarosova M, Indrak K. Risk-adapted immunochemotherapy overcomes the negative prognostic impact of the FCGR3A receptor genotype in patients with follicular lymphoma. *Haematologica* 2007; 92[suppl.2]:111.
82. Prochazka V., Kubová Z., Papajík T., Plachý R., Pikalová Z., Raida L., Kucerová L., Indrák K., Rožmanová Š. ACHIEVEMENT OF MOLECULAR REMISSION AFTER FIRST LINE TREATMENT PROLONGS SURVIVAL IN FOLLICULAR LYMPHOMA PATIENTS. *Haematologica* 2006;91(suppl 1), abstrakt 0214.
83. Prochazka V., Novak M., Pikalova Z., Papajik T., Indrak K.. RITUXIMAB ENHANCES CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY IN PATIENTS WITH B-CELL LYMPHOMA: IN VIVO STUDY OF NK/T-LYMPHOCYTES ACTIVITY. *Haematologica* 2007;92(suppl 1), abstrakt 0296.
84. Procházka, V. Papajík, T. Kubová, Z. et al. Význam polymorfismu buněčné protinádorové imunity u pacientů s B-nehodgkinovým lymfomem léčených rituximabem. *Transfuze Hematol. dnes*, 2009, vol. 15, no. 4, s. 223-226.
85. Rambaldi A, Lazzari M, Manzoni C, Carlotti E, Arcaini L, Baccarani M, Barbui T, Bernasconi C, Dastoli G, Fuga G, Gamba E, Gargantini L, Gattei V, Lauria F, Lazzarino M, Mandelli F, Morra E, Pulsoni A, Ribersani M, Rossi-Ferrini PL, Rupolo M, Tura S, Zagonel V, Zaja F, Zinzani P, Reato G, Foa R. Monitoring of minimal residual disease after CHOP and rituximab in previously untreated patients with follicular lymphoma. *Blood* 2002;99:856-62.
86. Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2902-13.
87. Rohatiner A, Radford J, Deakin D, Earl H, Love SB, Price O, Wilson A, Lister TA. A randomized controlled trial to evaluate the role of interferon as initial and maintenance therapy in patients with follicular lymphoma. *Br J Cancer* 2001;85:29-35.
88. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, Fisher RI, Unterhalt M, Arranz R, Chisesi T, Aviles A, Lister TA. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2215-23.
89. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus

- chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
90. SEER. Cancer Statistics Review. <http://seer.cancer.gov>
 91. Schmitt C, Balogh B, Grundt A, Buchholtz Ch, Leoc A, Benner A, Hensel M, Ho DA, Leoa E. The bcl-2/IgH rearrangement in a population of 204 healthy individuals: Occurrence, age and gender distribution, breakpoints, and detection method validity. *Leukemia Research* 2006;30:745–750.
 92. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, Schwarzer G, Herold M, Dreyling M, Hallek M, Engert A. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:706-14.
 93. Solal-Céligny P, Cahu X, Cartron G. Follicular lymphoma prognostic factors in the modern era: what is clinically meaningful? *Int J Hematol* 2010;92:246-54.
 94. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haioun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-65.
 95. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23:5019-26.
 96. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition. IARC press, 2008
 97. Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg ML, Nyman H, Eerola LM, Leppa S. A high tumor-associated macrophage content predicts favorable outcome in follicular lymphoma patients treated with rituximab and cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone. *Clin Cancer Res* 2007;13:5784-9.
 98. Tatsumi M, Sugahara H, Higuchi I, Fukunaga H, Nakamura H, Kanakura Y, Hatazawa J. Standardized uptake value on FDG-PET as a marker for disease activity in patients with non-Hodgkin's lymphoma: comparison with serum soluble interleukin-2 receptor values. *Int J Clin Oncol*. 2009 Apr;14(2):150-8. Epub 2009 Apr 24.
 99. Trneny M, Vasova I, Pytlik R, Belada D, Jankovska M, Kubackova K, Salkova J, Koleskova E, Hofmanova Z, Hrabětova S, Kajaba V, Sykorova A, Pirnos J, Pribylova J, Svecova J, Ciberova J, Bolomska I, Skacelikova E, Brejcha M, Adamova D, Fraňkova H, Barsova L, Benesova K, Senigl V, Campr V, Boudova L, Stritesky J, Petrova M, Krejcova H, Prochazka B, Klener P. The Non-Hodgkin's lymphoma subtypes

- distribution and survival in Czech Republic. *Klinicka onkologie* 2007;20:341-348.
100. Valkova V, Trneny M. [The current role of haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of lymphomas--review]. *Klin Onkol* 2010;23:155-64.
 101. van de Schans SA, Steyerberg EW, Nijziel MR, Creemers GJ, Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ. Validation, revision and extension of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol* 2009;20:1697-702.
 102. van Oers MH, Tonnissen E, Van Glabbeke M, Giurgea L, Jansen JH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Vranovsky A, Holte H, Hagenbeek A, van der Reijden BA. BCL-2/IgH polymerase chain reaction status at the end of induction treatment is not predictive for progression-free survival in relapsed/resistant follicular lymphoma: results of a prospective randomized EORTC 20981 phase III intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2246-52.
 103. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, van t Veer M, Vranovsky A, Holte H, Hagenbeek A. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-8.
 104. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghilmini M, Hsu Schmitz SF, Cohen A, Shpilberg O. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:248-55.
 105. Vlachová Š, Procházka V, Luhový M, Divoká M, Papajík T, Jarošová M, Pikalová Z, Indrák K. Improved molecular diagnosis of t(14;18) in follicular lymphomas: routine use of long-distance polymerase chain reaction. *The Hematology Journal* 2004;5, supplement 2, abstrakt 005.
 106. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, Lynch JC, Bociek GR, Weisenburger DD, Armitage JO. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:36-42.
 107. Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3940-7.
 108. Witzens-Harig M, Dreger P. Autologous transplant of follicular lymphoma in the era of rituximab. *Leuk Lymphoma* 2010;51:967-74.
 109. Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, Becherer A, Hauswirth A, Turetschek K, Raderer M, Hoffmann M. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006;17:780-4.

11. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA

Publikace autora související s disertační prací:

a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

Prochazka V, Papajik T, Gazdova J, Divoka M, Rozmanova S, Faber E, Raida L, Kucerova L, Langova K, Jarosova M, Indrak K. FcγRIIIA receptor genotype does not influence an outcome in patients with follicular lymphoma treated with risk-adapted immunochemotherapy. Neoplasma. 2011;58(3):263-70. **IF=1,19**

Procházka V, Papajík T. Molecular Remission in Follicular Lymphoma: Is the Era of Residual Disease Monitoring Over? J Clin Oncol. 2011 Mar 7. **IF=17,793**

Papajík, T., M. Mysliveček, Z. Šedová, E. Buriánková, **V. Procházka**, P. Koranda, L. Raida, et al. 2011. Standardised uptake value of 18F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-hodgkin's lymphoma. European journal of haematology 86, (1): 32-37. **IF=2,345 (2009)**

b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Papajík, T., M. Mysliveček, Z. Šedová, E. Buriánková, **V. Procházka**, Z. Kubová, Z. Rusiňáková, et al. 2010. Unsuspected 18F-FDG PET/CT positive findings in the response evaluation or follow-up of non-hodgkin's lymphoma patients. Transfuzie a Hematologie Dnes 16, (1): 17-24.

Sýkorová, A., D. Belada, L. Smolej, R. Pytlík, K. Benešová, I. Vášová, T. Papajík, ... **Procházka V**. et al. 2010. Staging of non-hodgkin's lymphoma - recommendations of the Czech lymphoma study group. Klinicka Onkologie 23, (3): 146-154.

c) Přehledné/souborné vědecké publikace in extenso uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech bez IF

Procházka V. Papajík, T. Kubová, Z. et al. Význam polymorfismu buněčné protinádorové imunity u pacientů s B-nehodgkinovým lymfomem léčených rituximabem. Transfuzie Hematol. dnes, 2009, vol. 15, no. 4, s. 223-226.

Prochazka V, Papajik T, Jarosova M, Indrak K. PROGNOSTIC FACTORS IN FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE RITUXIMAB ERA: HOW TO

IDENTIFY A HIGH-RISK PATIENT? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011; 155:XX. In press.

Procházka V., Papajík T., Sztokowski T., Kubová Z., Rusiňáková Z., Indrák K. Cílená léčba hemato-onkologických chorob monoklonálními protilátkami. Postgraduální medicína, 2009;11 (8), 913-921.

d) Publikovaná abstrakta

Vlachová Š., **Procházka V.**, Luhový M., Divoká M., Papajík T., Jarošová M., Pikalová Z., Indrák K. Improved molecular diagnosis of t(14;18) in follicular lymphoma patients: routine use of long-distance polymerase chain reaction. The Hematology Journal 2004; 5 (suppl. 2), abstrakt 005.

Papajík T., Raida L., Faber E., **Procházka V.**, Skoumalová I., Tichý M., Kučerová L., Jarošová M., Kajaba V., Zapletalová J., Indrák K. Intensive sequential chemotherapy (±rituximab) and front-line autotransplantation improves remission rate and survival in patients with poor prognosis Non-Hodgkin's lymphomas. Ann Oncol 2005; 16 (suppl 5), abstrakt 502.

V. Prochazka, Z. Kubová, T. Papajík, R. Plachý, Z. Pikalová, L. Raida, L. Kucerová, K. Indrák, Š. Rožmanová. ACHIEVEMENT OF MOLECULAR REMISSION AFTER FIRST LINE TREATMENT PROLONGS SURVIVAL IN FOLLICULAR LYMPHOMA PATIENTS. Haematologica 2006;91(suppl 1), abstrakt 0214.

V. Prochazka, M. Novak, Z. Pikalova, T. Papajik, K. Indrak. RITUXIMAB ENHANCES CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY IN PATIENTS WITH B-CELL LYMPHOMA: IN VIVO STUDY OF NK/T-LYMPHOCYTES ACTIVITY. Haematologica 2007;92(suppl 1), abstrakt 0296.

V. Prochazka, S. Rozmanova, M. Jarosova, T. Papajik, K. Indrak. RISK-ADAPTED IMMUNOCHEMOTHERAPY OVERCOMES THE NEGATIVE PROGNOSTIC IMPACT FCGRIIIA OF THE RECEPTOR GENOTYPE IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA. Haematologica 2007;92(suppl 1), abstrakt 0306.

T Papajik, M Myslivecek, E Buriankova, Z Sedova, **V Prochazka**, P Koranda, Z Kubova, M Palova, L Kucerova, P Flodr, J Jarkovsky, L Dusek, K Indrak. STANDARDIZED UPTAKE VALUE OF 18F-FDG ON PET/CT IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CORRELATES WITH PROLIFERATIVE INDEX OF LYMPHOMA CELLS Haematologica 2008;93(suppl 1), abstrakt 0897.

V. Prochazka, T. Papajik, Z. Kubova, S. Rozmanova, M. Jarosova, K. Indrak. FRONT-LINE RISK-ADAPTED IMMUNOCHEMOTHERAPY IMPROVES OUTCOME IN INTERMEDIATE/HIGH-RISK PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA. Haematologica 2009;94(suppl 2), abstrakt 0993.

T. Papajik, M. Myslivecek, **V. Prochazka**, H. Mocikova, M. Skopalova, V. Koza, A. Malan, E. Buriankova, K. Chroust, K. Indrak, M. Trneny. VALUE OF 18F-FDG PET/CT FOR THE STAGING OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA: SIGNIFICANT IMPROVEMENT IN THE DETECTION OF NODAL AND EXTRANODAL LESIONS BUT MARGINAL IMPACT ON DISEASE STAGE. Haematologica 2009;94(suppl 2), abstrakt 0991.

V Prochazka, T Papajik, L Raida, Z Kubova, E Faber, K Indrak, M Jarosova, M Divoka, J Gazdova, Z Sedova, L Kucerova. FCGR3A RECEPTOR GENOTYPE DOES NOT INFLUENCE AN OUTCOME IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA TREATED WITH RISK-ADAPTED IMMUNOCHEMOTHERAPY. Haematologica 2010;95(suppl 2), abstrakt 0429.

e) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

Procházka V., Rožmanová Š., Papajík T., Pikalová Z., Jarošová M., Indrák K. Sledování minimální reziduální choroby u pacientů s přestavbou bcl-2/IgH. XIX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, 15.6. – 18.6. 2005, sdělení č. 22.

Procházka V., Papajík T., Rožmanová Š., Jarošová M., Indrák K. Význam eradikace minimální reziduální choroby u pacientů s nonhodgkinskými lymfomy. XXII. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, 28.5. – 30.5. 2008, sdělení č. 1293.

Procházka V., Rožmanová Š., Procjuk R., Raida L., Faber E., Kučerová L., Jarošová M., Indrák K., Papajík T. Prognosticky stratifikovaná léčba pacientů s folikulárním lymfomem mladších 65 let. XV. Česko-slovenský hematologický a transfuziologický sjezd. Poster H-P-046.

2. Ostatní publikace

a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

Papajík, T., Raida, L., Faber, E., Vondrakova, J., **Prochazka, V.** et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma in first complete or partial remission. Neoplasma, 2008, vol. 55, no. 3, s. 215-221. **IF=1,19**

Urbánková H, Holzerová M, Balcárková J, Raida L, **Procházka V**, Pikalová Z, Papajík T, Indrák K, Jarosová M. Array comparative genomic hybridization in the detection of chromosomal abnormalities in T-cell prolymphocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 2010 Oct 1;202(1):58-62. **IF=1,9**

b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Papajík, T., Szotkowski, T., **Procházka, V.** et al. Imunoterapie rituximabem v kombinaci s dexametazonem následovaná podáním 90Y-ibritumomab tiuxetanu u předlčených nemocných s relabovaným folikulárním lymfomem. *Transfuze a Hematologie Dnes*, 2007, vol. 13, no. 4, s. 209-215.

Papajík, T., **Procházka, V.**, Raida, L. et al. Relapsed follicular lymphoma sequentially treated with rituximab and 90Y-ibritumomab tiuxetan. Case report. *Biomedical Papers*, 2007, vol. 151, no. 1, s. 109-112.

Procházka, V., Trněný, M., Pytlík, R. et al. Peripheral T-cell lymphoma, unspecified--the analysis of the data from the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) registry. *Biomedical papers*, 2007, vol. 151, no. 1, s. 103-107.

Procházka, V., Papajík, T., Jarosová, M. et al. T-cell gamma/delta hepatosplenic lymphoma - prolonged remission induced by aggressive first line treatment. *Biomedical papers*, 2005, vol. 149, no. 2, s. 275-276.

Procházka, V. Papajík, T. Klinický přínos stanovení zbytkové choroby u nemocných s B-chronickou lymfatickou leukémií. *Transfuze Hematol. dnes*, 2009, vol. 15, no. 4, s. 195-196.

Procházka, V., Kubová, Z., Raida, L. et al. Cerebral salt wasting syndrome in a patient with primary CNS lymphoma. *Biomedical Papers*, 2009, vol. 153, no. 3, s. 219-220.

Procházka, V. Faber, E. Raida, L. et al. Prolonged survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first-line intensive sequential chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Biomedical Papers*, 2009, vol. 153, no. 1, s. 63-66.

Papajik T, Pikalova Z, Raida L, Skoumalova I, Vondrakova J, Faber E, **Prochazka V**, Kubova Z, Kucerova L, Pavlik T, Dusek L, Indrak K. Rituximab does not adversely affect the stem cell mobilization and engraftment after high-dose therapy and autologous transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma in first complete or partial remission. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009 Sep;153(3):211-4.

Prochazka V, Faber E, Raida L, Papajik T, Vondrakova J, Rusinakova Z, Kucerova L, Myslivecek M, Indrak K. Long-term outcome of patients with peripheral T-cell lymphoma treated with first-line intensive chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011 Mar;155(1):63-9.

c) Přehledné/souborné vědecké publikace in extenso uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech bez IF

Procházka, V. Papajík, T. Kubová, Z. Trněný, M. et al. Jak přistupovat k léčbě starších nemocných s difúzním velkobuněčným lymfomem. Onkologie, 2009, vol. 3, no. 3, s. 158-163.

d) Publikovaná abstrakta

Papajík T., Jarošová M., Vlachová Š., Píkalová Z., Raida L., **Procházka V.**, Vondráková J., Urbanová R., Indrák I. Genetic changes in leukemic lymphoproliferation with mantle cell phenotype. The Hematology Journal 2004; 5 (suppl. 2), abstrakt 185.

Papajík T., Jarošová M., **Procházka V.**, Píkalová Z., Holzerová M., Vlachová Š., Plachý R., Pacovská T., Raida L., Indrák K. Overall poor prognosis of leukemic lymphoproliferation with mantle cell phenotype. Ann Oncol 2005; suppl 5, abstrakt 444.

T. Papajik, L. Raida, E. Faber, **V. Prochazka**, J. Vondrakova, S. Rozmanova, Z. Kubova, M. Jarosová, L. Kucerova, J. Jarkovsky, L. Dusek, K. Indrak. MYELOABLATIVE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN POOR PROGNOSIS PATIENTS WITH ADVANCED DIFFUSE LARGE B-CELL AND FOLLICULAR LYMPHOMA – EFFECTIVE THERAPY IN FIRST REMISSION Haematologica 2006;91(suppl 1), abstrakt 1194.

T. Papajik, L. Raida, **V. Prochazka**, E. Faber, J. Vondrakova. PROGNOSTICALLY STRATIFIED TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: 13 YEARS OF THE MORAVIAN EXPERIENCE. Haematologica 2008;93(suppl 1), abstrakt 1121.

V. Prochazka, R Urbanova, P Turcsanyi, T. Papajik, R Plachy, H Urbankova, M. Jarosova, K. Indrak. CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA PATIENTS WITH V3-21 GENE REARRANGEMENT HAVE A HIGHLY VARIABLE CLINICAL OUTCOME DEPENDING ON MUTATIONAL STATUS AND CYTOGENETIC FEATURES. Haematologica 2009;94(suppl 2), abstrakt 1556.

V. Prochazka, T. Papajik, Z. Kubova, K. Indrak, L Kucerova, E Buriankova, M Mysliveček INTEGRATED 18F-FDG PET/CT MAY PREDICT THE OUTCOME OF PATIENTS WITH T-CELL LYMPHOMAS. Haematologica 2009;94(suppl 2), abstrakt 1685.

T. Papajik, M. Myslivecek, **V. Prochazka**, H. Mocikova, M. Skopalova, V. Koza, A. Malan, E. Buriankova, K. Chroust, K. Indrak, M. Trneny. VALUE OF 18F-FDG PET/CT FOR THE STAGING OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA: SIGNIFICANT IMPROVEMENT IN THE DETECTION OF NODAL AND EXTRANODAL LESIONS BUT MARGINAL IMPACT ON DISEASE STAGE. Haematologica 2009;94(suppl 2), abstrakt 0991.

Z Kubová, T Papajík, **V Procházka**, Z Šedová, J Pavlík, K Indrák. PROGNOSTIC VALUE OF THE SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: RESULTS FROM A RETROSPECTIVE ANALYSIS. Haematologica 2009;94(suppl 2), abstrakt 1670.

T. Papajík, **V. Prochazka**, Z. Kubova, L. Raida, E. Faber, J. Vondrakova, L. Kucerova, M. Myslivecek, T. Pavlik, K. Indrak. TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: CHEMOTHERAPY WITH RITUXIMAB IMPROVED PROGNOSIS IN ALL AGE GROUPS. Haematologica 2009;94(suppl 2), abstrakt 1671.

V Prochazka, T Papajík, E Faber, L Raida, Z Rusinakova, Z Kubova, Z Sedova, L Kucerova, M Myslivecek, K Indrak. LONG-TERM OUTCOME OF PATIENTS WITH PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA TREATED WITH FIRST-LINE INTENSIVE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. Haematologica 2010;95(suppl 2), abstrakt 0307.

V Prochazka, T Papajík, L Raida, Z Kubova, E Faber, K Indrak, M Jarosova, M Divoka, J Gazdova, Z Sedova, L Kucerova. FCGR3A RECEPTOR GENOTYPE DOES NOT INFLUENCE AN OUTCOME IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA TREATED WITH RISK-ADAPTED IMMUNOCHEMOTHERAPY. Haematologica 2010;95(suppl 2), abstrakt 0429.

V Prochazka, M Trneny, R Pytlík, I Vasova, D Salek, D Belada, A Sykorova, T Papajík, M Jankovska, T Kozak, K Kubackova, R Bar, M Brejcha, J Ciberova, L Dostalova, H Frankova, M Holikova, M Lysy, M Matuska, J Nepomucka, J Novotny, B Otavova, K Petrakova, J Pirnos, D Starostka, L Stejskal, P Svobodova, D Adamova. CLINICAL FINDINGS AND TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: THE ANALYSIS OF THE 1425 PATIENTS INCLUDED IN CZECH LYMPHOMA PROJECT (CLP) Haematologica 2010;95(suppl 2), abstrakt 0667.

Francesco d'Amore, Maria Gomes da Silva, Sirpa Leppa, Antonio Pezzutto, Thomas Relander, Grete Fossum Lauritzsen, Eckhart Weidmann, Michel Van Gelder, Jeanette Doorduijn, J.C. Kluin-Nelemans, Marinus van Marwijk Kooy, Rob Fijnheer, Okke de Weerd, Peter de Nully Brown, Per Boye Hansen, Mats Merup, Matthias Grube, Jose Mario Mariz, Jan Walewski, Lorenz Truemper, Gerald Wulf, Esa Jantunen, Georg Hopfinger and **Vit Prochazka**. Sufficient and Timely Autologous Stem Cell Harvest After Chemoimmunotherapy with Alemtuzumab In Combination with Bi-Weekly CHOP as First Line Treatment In Systemic Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCL): a Feasibility Analysis From the First Randomized Trial In Systemic PTCL (ACT trial). Blood 2010;116, No 21, abstrakt 2395.

Vit Prochazka, Marek Trneny, David Salek, David Belada, Tomas Kozak, Tomas Papajik, Robert Pytlik, Ingrid Vasova, Alice Sykorova, Milada Jankovska, Katerina Kubackova, Martin Brejcha, Milan Matuska, Katarina Petrakova, Jan Pirnos, J. Nepomucka, David Starostka, Milan Lysy, Vit Campr, Ludmila Boudova, Marie Trnkova, Marketa Petrova on Behalf Of Czech Lymphoma Study Group. Median Absolute Lymphocyte Count Independently Predicts Survival of Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-Chemotherapy: Analysis of 651 Patients Included In the Czech Lymphoma Project. Blood 2010;116, No 21, abstrakt 2882

R Urbanova, **V Prochazka**, T Papajik, R Plachy, Z Pikalova, M Holzerova, L Schillerova, M Divoka, M Jarosova, K Indrak. CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA PATIENTS WITH V1-69 GENE REARRANGEMENT HAVE AN UNFAVOURABLE CLINICAL OUTCOME. Haematologica 2010;95(suppl 2), abstrakt 1281.

R Urbanova, **V Prochazka**, L Raida, A Hlusi, M Pecuchova, T Papajik, K Indrak, D Adamova, L Machala. TOXOPLASMOSIS IN CNS: OPPORTUNISTIC INFECTION WITH DIFFICULT DIAGNOSABILITY IN A PATIENT WITH IDIOPATIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVES ON A LONG-TERM BASIS. Haematologica 2010;95(suppl 2), abstrakt 1911.