TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 40
proLékaře.cz | 22.11.2026

Výsledky léčby Hodgkinova lymfomu se zaměřením na léčbu relapsů a primárně progresivních onemocnění

Sýkorová A.[1], Belada D.[1], Maisnar V.[1], Voglová J.[1], Žák P.[1], Smolej L.[1], Bukač J.[2], Malý J.[1]
[1]II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové
[2]Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Souhrn
Od ledna 1996 do září 2004 bylo na II. interní klinice – OKH FN v Hradci Králové léčeno pro Hodgkinův lymfom 128 pacientů – 62 mužů a 66 žen s mediánem věku 30 let (rozmezí 17–74). Jako primární léčba byla zvolena chemoterapie (29 %), chemoterapie s radioterapií (69,5 %) a radioterapie (1,5 %). Retrospektivně byla zhodnocena léčba celé skupiny pacientů (n = 128) a poté vyčleněné skupiny pacientů s relapsem a primární progresí (n = 29). Medián doby sledování souboru pacientů byl 41 měsíců (rozmezí 4–107). Průběh pravděpodobností přežití byl hodnocen podle metody Kaplan-Meiera, k porovnávání byl použit logrank test. Primární léčbou bylo dosaženo 111 kompletních remisí (87 %), z toho u 12 pacientů (11 %) došlo k relapsu. U 17 pacientů (13 %) onemocnění během primární léčby progredovalo. 62 % pacientů s relapsem a/nebo primární progresí bylo léčeno vysokodávkovanou chemoterapií s následnou autologní transplantací periferních kmenových buněk. Pravděpodobnosti 4letého celkového přežití a přežití bez známek onemocnění celého souboru jsou 92 % a 86 %. Statisticky signifikantně delší je celkové přežití pacientů s dosažením kompletní remise oproti pacientům bez dosažení kompletní remise po primární léčbě (p < 0,001). Celkové přežití pacientů s relapsem je delší než pacientů s primární progresí (p = 0,002). Úspěšnost léčby Hodgkinova lymfomu závisí na určení optimální intenzity primární léčby stanovené dle individuální prognózy, kdy zásadním krokem je stanovení správného stadia onemocnění v době diagnózy.
Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, primární progrese, relaps, chemoterapie, radioterapie, autologní transplantace periferních kmenových buněk

Summary
Sýkorová A., Belada D., Maisnar V., Voglová J., Žák P., Smolej L., Bukač J., Malý J.: Hodgkin's lymphoma therapy results with a view to the treatment of relapses and primary progression

Between January 1996 and September 2004, 128 adult patients with Hodgkin's lymphoma were treated at the Department of Clinical Haematology in Hradec Kralove. The group included 62 males and 66 females with median age 30 years (range, 17–74). Primotherapy of choice was chemotherapy alone (29 %), chemotherapy and radiotherapy (69.5 %) and radiotherapy alone (1.5 %). All patients (n = 128) and group of patients with primary progression and/or relapse (n = 29) were evaluated retrospectively. The median of the follow up was 41 months (range, 4–107). For survival analysis, Kaplan-Meier method was used, significance was tested using the logrank test. 111 patients (87 %) achieved complete remission after primotherapy, 12 patients (11 %) subsequently relapsed. The failure of primotherapy (primary progression) was observed in 17 patients (13 %). 62 % patients with primary progression and relapse were treated with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. The probabilities of 4-year overall survival and disease free survival are 92 % and 86 %. The group of patients who achieved complete remission after chemotherapy had significantly longer overall survival (p < 0.001). Longer overall survival was also observed in patients with relapse vs primary progression (p = 0.002). The success of lymphoma therapy depends on accurate staging to determine the patient's individual prognosis and select direct the most effective and least toxic treatment.
Key words: Hodgkin's lymphoma, primary progression, relapse, chemotherapy, radiotherapy, autologous stem cell transplantation

Trans. Hemat. dnes, 11, 2005, No. 2, p. 40–46.

Úvod

Hodgkinův lymfom (HL) představuje 0,5 % všech malignit, postihuje zejména mladší pacienty s mediánem věku 25 let (druhý vrchol výskytu je kolem 60 let). V posledních letech došlo u tohoto onemocnění k výraznému zlepšení léčebných výsledků zejména u pokročilých stadií onemocnění, v současnosti je dosahováno kompletní remise (KR) až v 95 % případů v závislosti na stadiu onemocnění a přítomnosti rizikových faktorů (1). Léčebně se uplatňuje chemoterapie (CHT), většinou s následnou radioterapií primárně postižených lokalit. Pravděpodobnost dlouhodobého přežití je 70–80 % po dosažení KR primární léčbou. Na druhou stranu však stále existují relabující (30 %) a primárně progredující (10 %) formy onemocnění, které komplikují průběh léčby zvláště pokročilých stadií a v některých případech jsou terapeuticky nezvladatelné (2). Prognóza pacientů s relapsem (zejména časným) a primární progresí lymfomu je všeobecně špatná. Použitím konvenční záchranné chemoterapie u primárních progresí pacienti většinou nepřežívají déle než 8 let, pro pacienty s časným a pozd-

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 41
proLékaře.cz | 22.11.2026

ním relapsem jsou pravděpodobnosti 20letého celkového přežití 11 % a 22 % (3, 4). Zlepšení léčebných výsledků bylo dosaženo použitím vysokodávkované CHT s následnou autologní transplantací periferních kmenových buněk (ATPKB) s možností navození KR, což dokumentuje řada studií (5–14).

Cílem práce je retrospektivní zhodnocení léčebných výsledků HL na našem pracovišti se zaměřením na výsledky pacientů s relapsem a primární progresí, kteří byli léčeni vysokodávkovanou CHT s následnou ATPKB.

Soubor nemocných a metodika

Od ledna 1996 do září 2004 bylo na našem pracovišti léčeno celkem 128 pacientů s HL – 62 mužů a 66 žen s mediánem věku 30 let (rozmezí 17–74). Vstupní charakteristiku pacientů ukazuje tabulka 1. Kombinací chemoterapeutického režimu eskalovaný a bazální BEACOPP byli v roce 2001 léčeni pacienti s pokročilým stadiem onemocnění III a IV, od roku 2002 pacienti s pokročilým stadiem určeného podle Německé skupiny pro studium Hodgkinova lymfomu GHSG (tj. stadium IIB s extranodálním postižením a/nebo s mediastinálním tumorem velikosti větší či rovné 1/3 maximálního průměru hrudníku, dále stadia III a IV). Vzhledem k tomu, že pacienti byli v našem souboru většinou primárně léčeni chemoterapií a chemoterapií v kombinaci s radioterapií (n = 126), při rozvoji relapsu nebo primární progrese (n = 29) byla převážně indikována léčba vysokodávkovanou chemoterapií s následnou ATPKB (tab. 2). Charakteristiku pacientů s relapsem a primární progresí ukazuje tabulka 3, charakteristiku podskupiny pacientů léčených vysokodávkovanou CHT s následnou ATPKB ukazuje tabulka 4. Zdrojem kmenových buněk byla periferní krev. Přihojení autologního štěpu po transplantaci bylo charakterizováno vzestupem absolutního počtu neutrofilů nad 0,5x10^9/l. Léčebná odpověď – kompletní remise (KR), parciální remise (PR), nejasná KR, stabilní onemocnění, progrese onemocnění, relaps (R), celkové přežití, přežití bez známek onemocnění – byla hodnocena podle standardních Chesonových kritérií (15). Za časný relaps byla označena rekurence onemocnění do 12 měsíců od ukončení léčby, za pozdní relaps rekurence za déle než 12 měsíců. Primární progrese byla definována jako nedosažení KR primární léčbou. Medián doby sledování souboru pacientů byl 41 měsíců (rozmezí 4–107).

Statistická analýza: K popisu souboru bylo použito deskriptivní statistiky. Pro kvantitativní data byl použit neparametrický Mann – Whitneyho test. Shoda pravděpodobností u dvou výběrů byla testována pomocí Fisherova testu. Pravděpodobnost výskytu byla hodnocena znaménkovým testem. Průběh pravděpodobností přežití byla hodnocena podle metody Kaplan – Meiera,

Tab. 1. Vstupní charakteristika pacientů s Hodgkinovým lymfomem včetně charakteristiky primární léčby (n = 128).

Počet pacientů	128	
Pohlaví – muži/ženy	62/66	(48/52 %)
Věk v době dg – medián, rozmezí	30	(17–74)
Stadium – I/II/III/IV/neznámo	5/60/38/24/1	(4/47/29/19/1 %)
Histologie – NodS/SC/LD/L/ původně NHL/nejasný subtyp	66/41/6/12/2/1	(52/32/4,5/9/1,5/1 %)
B – symptomy	62	(48 %)
Primární léčba – CHT/CHT+RT/RT	37/89/2	(29/69,5/1,5 %)
Typ primární chemoterapie		
ABVD	58	(46 %)
ABVD/COPP	30	(23,8 %)
ABVD/MOPP	3	(2,4 %)
COPP	1	(0,8 %)
b BEACOPP	15	(12 %)
esk. + b BEACOPP	16	(12,7 %)
CHOP	2	(1,5 %)
jiné	1	(0,8 %)
Počet cyklů primární chemoterapie – medián, rozmezí	6 (3–8)	

Vysvětlivky: dg = diagnóza; NodS = nodulární skleróza; SC = smíšená celularita; LD = lymfocytová deplece; L = lymfocytová predominance; NHL = ne-Hodgkinův lymfom; CHT = chemoterapie; RT = radioterapie; ABVD = adriablastin 25 mg/m^2 1. a 15. den intravenózně (i.v.), bleomycin 10 mg/m^2 1. a 15. den i.v., vinblastin 6 mg/m^2 1. a 15. den i.v., dakarbazin 375 mg/m^2 1. a 15. den i.v.; COPP = cyklofosfamid 300 mg/m^2 1. a 8. den i.v., vinkristin 1,4 mg/m^2 (max. 2 mg!) 1. a 8. den i.v., prokarbazin 100 mg/m^2 1.–14. den per os, prednison 40 mg/m^2 1.–14. den per os (ABVD/COPP – střídavé podání jednotlivých režimů ABVD a COPP); MOPP = mustargen 6 mg/m^2 1. den i.v., vinkristin 1,4 mg/m^2 (max. 2 mg!) 1. den i.v., prokarbazin 100 mg/m^2 1.–7. den per os, prednison 40 mg/m^2 1.–14. den per os (ABVD/MOPP – střídavé podání jednotlivých režimů ABVD a MOPP); CHOP = cyklofosfamid 750 mg/m^2 1. den i.v., adriablastin 50 mg/m^2 1. den i.v., vinkristin 1,4 mg/m^2 1. den i.v. (max. 2 mg!), prednison 100 mg per os 1.–5. den; b (bazální) BEACOPP = cyklofosfamid 650 mg/m^2 1. den i.v., adriablastin 25 mg/m^2 1. den i.v., etopozid 100 mg/m^2 1.–3. den i.v., prokarbazin 100 mg 1.–7. den per os, prednison 40 mg/m^2 1.–14. den per os, vinkristin 1,4 mg/m^2 (max. 2 mg!) 8. den i.v., bleomycin 10 mg/m^2 8. den i.v.; esk. (eskalovaný) BEACOPP = cyklofosfamid 1250 mg/m^2 1. den i.v., adriablastin 35 mg/m^2 1. den i.v., etopozid 200 mg/m^2 1.–3. den i.v., prokarbazin 100 mg/m^2 1.–7. den per os, prednison 40 mg/m^2 1.–14. den per os, vinkristin 1,4 mg/m^2 (max. 2 mg!) 8. den i.v., bleomycin 10 mg/m^2 8. den i.v. + filgrastim 5 μg/kg/den subkutánně obligatorně až leukocyty > 4,10^9/l.

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 42
proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 2. Charakteristika primární léčby a následné terapie pacientů s relapsem a primární progresí Hodgkinova lymfomu (n = 29).

	Počet pacientů (%)	
Primární léčba – CHT/CHT+RT/RT	12/15/2 (41/52/7 %)	
Typ primární chemoterapie		
ABVD	11	(41 %)
ABVD/COPP	8	(29 %)
ABVD/MOPP	1	(4 %)
COPP	1	(4 %)
b BEACOPP	2	(7 %)
esk. BEACOPP + b BEACOPP	1	(4 %)
CHOP	2	(7 %)
Jiné	1	(4 %)
Záchranná léčba		
CHT + RT	2	(7 %)
vCHT + ATPKB	16	(55 %)
vCHT + ATPKB + RT	2	(7 %)
Kontraindikace ATPKB	7	(24 %)
vCHT + ATPKB v plánu	2	(7 %)
Typ záchranné chemoterapie		
Platinový režim (ESAP, DHAP)	17	(59 %)
ABVD	5	(17 %)
Jiné	1	(3 %)
Neznámo či ihned vCHT s ATPKB bez záchranné CHT	6	(21 %)

Vysvětlivky: vCHT = vysokodávkovaná chemoterapie; DHAP = cisplatina 100 mg/m² kontin./24 hod.1. den i.v., cytarabin 2 000 mg/m² (2x denně po 12 hod.) 2. den i.v., dexametazon 40 mg/den 1.– 4. den i.v. + filgrastim 5 μg/kg/den od 9. dne cyklu až leukocyty > 4,10⁹/l; ESAP – etopozid 60 mg/m² 1.–4. den i.v., metylprednisolon 500 mg/den 1.–5.den i.v., cytarabin 2000 mg/m² 5. den i.v., cisplatina 25 mg/m² kontin./24 hod. 1.–4. den i.v., ostatní zkratky viz výše.

Tab. 3. Charakteristika pacientů s relapsem a primární progresí Hodgkinova lymfomu (n = 29).

Charakteristika	Počet (%)	p – hodnota
Počet pacientů s relapsem (časný/pozdní) s progresí	12 (5/7) (41 %) 17 (59 %)	NS
Pohlaví – muži/ženy	13/16 (45/55 %)	NS
Věk v době dg – < 45 let/> 45 let	25/4 (86/14 %)	p < 0,001
Stadium v době dg – II/III, IV/neznámo	10/18/1 (34/62/4 %)	
Histologie NodS/SC/LD/L/reklasifik. NHL na HL	17/7/2/1/2 (58/24/7/4/7 %)	
B – symptomy	18 (62 %)	NS

Vysvětlivky: HL = Hodgkinův lymfom; dg = diagnóza; NodS = nodulární skleróza; SC = smíšená celularita; LD = lymfocytová deplece; L = lymfocytová predominance; NHL = ne-Hodgkinův lymfom; NS = not significant.

k porovnávání byl použit logrank test. Hladina významnosti byla zvolena 5 %, v práci je uváděna p – hodnota. Ke statistickému hodnocení byl použit software NCSS.

Výsledky

1. Celý soubor pacientů s HL (n = 128)

V primární léčbě převažovala chemoterapie v kombinaci s radioterapií (69,5 %). Nejčastěji byli nemocní léčeni chemoterapeutickým režimem ABVD či jeho hyb-

Tab. 4. Charakteristika pacientů s relapsem a primární progresí Hodgkinova lymfomu autologně transplantovaných včetně výsledků transplantace (n = 18).

	Pacienti s relapsem / s progresí	p – hodnota
Počet pacientů	8/10	NS
Pohlaví pacientů (muži, ženy)	4, 4/ 4, 6	NS
Věk v době dg (roky) – medián, rozmezí	27 (20–30)/29 (17–58)	NS
St. III, IV v době dg	6/8	NS
Histologický subtyp NodS	5/4	NS
Primární léčba CHT, CHT+RT, RT	2, 6, 0/ 6, 3, 1	
Primární chemoterapie		
ABVD	1/3	
ABVD/COPP	4/3	
ABVD/MOPP	1/0	
COPP	1/0	
b BEACOPP, CHOP, jiné	0/2, 1/0, 0/1	
Nejčastěji podaný mobilizační režim IVE	5/4	
Výtěžek CFU – GM (10^5/kg) – medián, rozmezí	6,95 (1,18–12,2)/3,13 (2,5–14)	NS
Předtransplantační režim BEAM	8/10	
Engraftment leu (dny) – medián, rozmezí	11(9–14)/11(9–22)	NS
Efekt ATPKB – KR, PR, progrese	8 (poté 2 relapsy), 0, 0/ 5 (poté 2 relapsy), 2, 3	
Počet zemřelých po ATPKB	1/5	NS

Vysvětlivky: dg = diagnóza; st. = stadium; NodS = nodulární skleróza; CHT = chemoterapie; RT = radioterapie; rozpis chemoterapeutických režimů v primární léčbě = viz výše; IVE = ifosfamid 3000 mg/m² 1.–3. den i.v., etopozid 200 mg/m² 1.– 3. den i.v., epirubicin 50 mg/m² 1. den i.v.; CFU – GM (colony forming units – granulocyte macrophage); BEAM – BCNU 300 mg/m² den –6 i.v., etopozid 200 mg/m² den –5 až –2 i.v., cytarabin 200 mg/m² den –5 až –2 /2x denně, tj. celkem 8 dávek/ i.v., melfalan 140 mg/m² den –1 i.v.; leu – leukocyty; ATPKB = autologní transplantace periferních kmenových buněk; KR – kompletní remise; PR – parciální remise; NS – not significant.

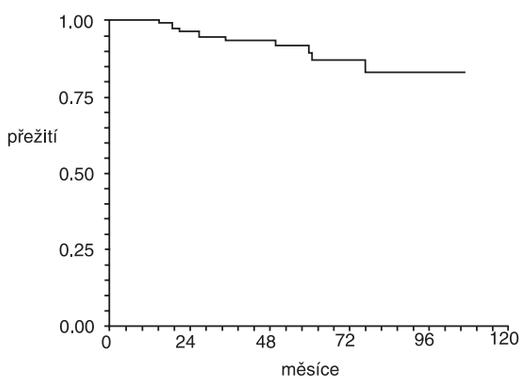
TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 43
proLékaře.cz | 22.11.2026

ridními formami (ABVD/MOPP, ABVD/COPP) (72,2 %). Primární léčbou bylo dosaženo 111 KR (87 %), následně u 12 pacientů (11 %) došlo k relapsu onemocnění. U 17 pacientů (13 %) onemocnění primárně progredovalo. Výsledky primární léčby ukazuje tabulka 5.

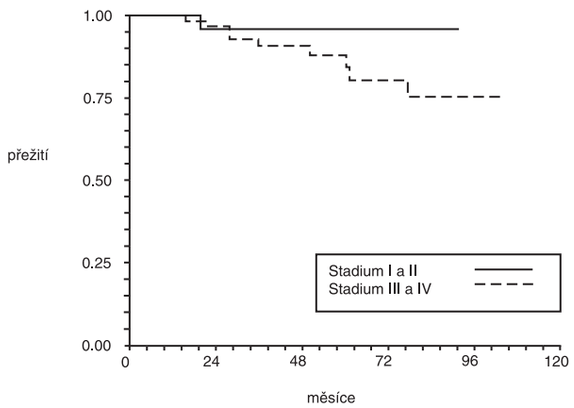
Pravděpodobnost 4letého celkového přežití je 92 % (graf 1). Závislost celkového přežití na stadiu nemoci ukazuje graf 2 (p = 0,09, logrank test) a rozdíl pravděpodobností celkového přežití v závislosti na dosažené odpovědi po primární léčbě (KR vs. ostatní) ukazuje graf 3 (p < 0,001, logrank test). Pravděpodobnost 4letého přežití bez známek onemocnění je 86 %.

2. Pacienti s primární progresí a relapsem HL (n = 29)

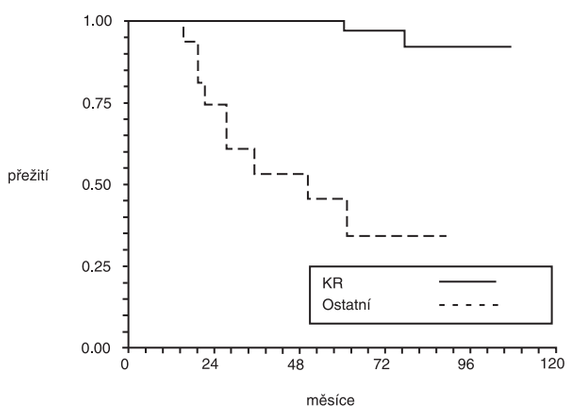
Z 29 pacientů došlo u 17 nemocných k primární progresi a u 12 nemocných k relapsu onemocnění. Tyto nepříznivé formy průběhu nemoci se objevovaly nejčastěji u pacientů s pokročilým stadiem III a IV v době diagnózy (62 %) po léčbě samotnou chemoterapií nebo radioterapií. Progrese či relapsy HL byly pozorovány převážně po chemoterapeutickém režimu ABVD či jeho hybridních formách (74 %). Naopak nejméně těchto nepříznivých forem nemoci bylo zaznamenáno po kombinaci režimu eskalovaný a bazální BEACOPP (4 %).



Graf 1. Pravděpodobnost celkového přežití celého souboru (n = 128).



Graf 2. Pravděpodobnost celkového přežití v závislosti na stadiu HL (n = 128), logrank test p = 0,09.
Vysvětlivky: HL = Hodgkinův lymfom



Graf 3. Pravděpodobnost celkového přežití v závislosti na dosažení KR po primární léčbě vs. ostatní (bez dosažení KR po primární léčbě) (n = 128), logrank test p < 0,001. **Vysvětlivky:** KR = kompletní remise

Po selhání primární léčby bylo 18 pacientů (10 s primární progresí a 8 s relapsem) léčeno vysokodávkovanou CHT s následnou ATPKB, u 7 nemocných byla ATPKB kontraindikována (5krát pro progresi při záchranné CHT, 1krát pro neúspěšnou separaci po primární léčbě 4krát eskalovaný + 4krát bazální BEACOPP, 1krát pro chemorezistenci a kardiologické kontraindikace). 2 pacienti byli opět léčeni CHT v kombinaci s radioterapií a u 2 pacientů je vysokodávkovaná CHT s následnou ATPKB ještě v plánu.

Léčebné výsledky vysokodávkované CHT s následnou ATPKB jsou popsány níže.

Čtyři pacienti, u kterých byla ATPKB pro progresi onemocnění při záchranné CHT kontraindikována, zemřeli po přechodných efektech podávané polychemoterapie z důvodu

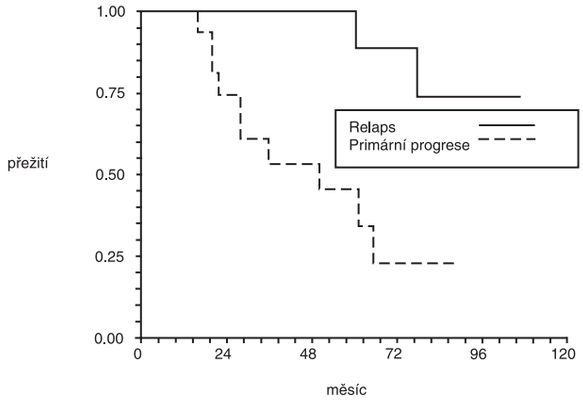
Tab. 5. Dosažená léčebná odpověď po primární léčbě (n = 128).

	KR či nejasná KR (n = 111)	Primární progrese		Relaps
		PR (n = 10)	< PR (n = 7)	(n = 12)
Typ primární léčby				
Chemoterapie	27	5	5	3
Chemoterapie + radioterapie	84	5		9
Radioterapie			2	
Typ primární chemoterapie				
ABVD	51	4	3 (2x nízká compliance)	3
ABVD/MOPP	3			1
ABVD/COPP	26	3	1	5
COPP	1			1
CHOP	2			2
esk.+ b BEACOPP	15		1	
b BEACOPP	13	2		
jiné		1		
radioterapie			2	

Vysvětlivky: rozpis chemoterapeutických režimů = viz výše; KR = kompletní remise; PR = parciální remise.

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 44
proLékaře.cz | 22.11.2026

progrese onemocnění. Jeden pacient s relapsem s kontraindikací ATPKB byl léčen chemoterapeutickým režimem ESAP s následnou radioterapií a léčbou bylo dosaženo KR s následným relapsem. Jeden pacient s primární progresí HL, u kterého byla ATPKB také kontraindikována, byl léčen radioterapií mediastina, která byla komplikována pneumocystovou pneumonií. U 1 pacienta po neúspěšné separaci periferních kmenových buněk je v plánu zatím radioterapie a hledá se dárce pro event. alogenní TPKB. Dva pacienti (1 s relapsem a 1 s primární progresí) léčení CHT s radioterapií dosáhli KR onemocnění, která trvá. K termínu září 2004 přežívá 83 % pacientů s relapsem a 47 % s primární progresí HL. Pravděpodobnost 4letého celkového přežití je 100 % u pacientů s relapsy a 53 % u pacientů s primární progresí. Signifikantně delší celkové přežití u pacientů s relapsem ukazuje graf 4 (p = 0,002, logrank test).



Graf 4. Pravděpodobnost celkového přežití pacientů s relapsem vs. primární progresí HL (n = 29), logrank test p = 0,002.
Vysvětlivky: HL = Hodgkinův lymfom

3. Pacienti s primární progresí a relapsem léčení ATPKB (n = 18)

8 pacientů s relapsem a 10 pacientů s primární progresí bylo léčeno vysokodávkovanou CHT s následnou ATPKB. Touto léčbou bylo dosaženo 13 KR s následnými 4 relapsy, 2 PR (1krát s následnou progresí a 1krát s dosažením nejasné KR po radioterapii) a 3 progresí nemoci. Charakteristiku výsledků léčby vysokodávkované CHT s ATPKB shrnuje tabulka 4. Nebyla zjištěna statisticky významná závislost délky celkového přežití na stavu onemocnění před ATPKB (PR vs. progrese či chemorezistentní relaps) (p = 0,38, logrank test).

4. Použití a efekt paliativní chemoterapie (n = 7)

Paliativní chemoterapie (režim COPP a gemcitabin) byla použita u 7 pacientů po selhání primární léčby a záchranné CHT nebo u relapsu a progrese po ATPKB. Gemcitabinem v dávkování 1200 mg/m^2 1., 8., 15. den i.v. po 30 dnech byli celkem léčeni 4 pacienti. Z plánovaných 6 cyklů CHT byly pro výraznou hematologickou toxicitu u předléčených pacientů podány jen 1–4 cykly. U žádného pacienta nebylo dosaženo KR či PR, došlo pouze k přechodnému klinickému zlepšení (vymizení B – symptomů). Chemoterapie COPP (složení tab. 1) byla použita u 3 pacientů. Paliací bylo dosaženo pouze přechodného klinického zlepšení a stability onemocnění. Následně všichni nemocní na progresi lymfomu zemřeli.

Diskuse

1. Diskuse k vlastní práci

Léčebné výsledky našeho souboru pacientů s HL potvrzují obecně dobrou léčitelnost onemocnění s dosažením 87 % KR po primární léčbě. Ve shodě s literárními údaji byl ale zaznamenán i významný podíl nemocných s primární progresí – v našem souboru 13 % (literárně uváděno 10 %) (1). Byla potvrzena i skutečnost, že riziko primární progrese je větší u nemocných s pokročilým stadiem onemocnění (1, 2) – v našem souboru 11 pacientů (65 %) se stadiem III resp. IV a 6 (35 %) se stadiem II (podle GHSG by se ale 4 naši nemocní se stadiem II řadili k pokročilému stadiu onemocnění pro přítomnost velkého mediastinálního tumoru a/nebo extranodálního postižení v době diagnózy). Relaps či primární progrese byly pozorovány nejčastěji u pacientů s pokročilým stadiem nemoci po chemoterapeutickém režimu ABVD či jeho hybridních formách, dále u nemocných léčených samotnou radioterapií a jen výjimečně po léčbě kombinovaným chemoterapeutickým režimem 4krát eskalovaný + 4krát bazální BEACOPP. V současné době je proto na našem pracovišti kombinace 4 cyklů režimu eskalovaný BEACOPP + 4 cyklů režimu bazální BEACOPP standardně používanou chemoterapií v léčbě pacientů s pokročilým stadiem HL.

Z našich výsledků je zřejmá obecně špatná prognóza pacientů s primární progresí. Ze 17 nemocných (10 z nich bylo léčeno ATPKB) zemřelo 7 pacientů na progresi (progrese u 3 pacientů po ATPKB), 2 pacienti po dosažení KR po ATPKB na relaps onemocnění, což nelze považovat za uspokojivé léčebné výsledky. Pacienti s primární progresí měli pravděpodobnosti přežití signifikantně horší než pacienti s relapsem (p = 0,002).

Pro malý počet pacientů s relapsy se nelze vyjádřit k četnosti relapsů u pokročilých stadií HL a zvlášť k prognóze časné či pozdní relabující choroby. Při analýze závislosti výsledku ATPKB na stavu onemocnění před jejím provedením, který je jinak známým prognostickým faktorem ovlivňujícím výsledek ATPKB, nebyla, zřejmě pro početně malý soubor pacientů, statisticky významná závislost prokázána (p = 0,38).

2. Obecná diskuse

Jak minimalizovat počet primárních progresí a relapsů HL?

Jedinou možností, jak snížit počet relapsů a primárních progresí HL, je stanovení optimální intenzity primární léčby již v době diagnózy, a to především u pokročilých stadií, kde léčebné výsledky do nedávné doby nebyly uspokojivé. Pokud byla pokročilá stadia léčena režimem ABVD, v 10–20 % onemocnění progredovalo a u dalších 20–30 % pacientů docházelo v dalším průběhu k relapsu. V roce 1993 Německá skupina pro studium

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 45
proLékaře.cz | 22.11.2026

HL (GHSG) zahájila 3ramennou studii HD9 srovnávající efektivnost režimu ABVD/COPP s novým režimem BEACOPP (bazální a eskalovaný) při léčbě pokročilých stadií (16–17). Při použití 8 cyklů režimu eskalovaný BEACOPP bylo dosaženo signifikantně lepších výsledků – méně primárních progresí a relapsů onemocnění (17). Snížení akutní toxicity CHT eskalovaný BEACOPP (18) je předmětem studie HD12 (19, 20). Z dosud publikovaných předběžných výsledků vyplývá, že není signifikantní rozdíl v dosažených léčebných výsledcích mezi 8 cykly eskalovaný BEACOPP a kombinací 4 cyklů eskalovaný BEACOPP + 4 cyklů bazální BEACOPP při léčbě pokročilých stadií a nebyl shledán rozdíl v konsolidaci radioterapií (20). Zatím se zdá, že optimální léčbou pro pokročilá stadia bude kombinace režimu eskalovaný a bazální BEACOPP. Výhodou chemoterapie eskalovaný BEACOPP je dosažení velkého procenta KR, minimalizace počtu relapsů a primárních progresí, nevýhodou je zvýšené riziko akutní toxicity a pozdních následků léčby (21).

Postavení transplantací u HL

V závislosti na primární léčbě HL lze použít při jeho relapsu nebo primární progresi různé záchranné režimy terapie (konvenční záchranná CHT, vysokodávkovaná CHT s následnou ATPKB, alogenní TPKB či radioterapie) (22).

Dosud nebyla prokázána užitečnost vysokodávkované CHT následované ATPKB v první linii léčby Hodgkinova lymfomu, a to ani u pokročilých stadií (23). Vysokodávkovaná CHT s následnou ATPKB je metodou volby pro pacienty s relapsem po primární léčbě s využitím antracyklinových chemoterapeutických režimů nebo pro pacienty, kteří po dané chemoterapii nedosáhnou KR.

Dosud publikované randomizované studie srovnávající výsledky samotné konvenční CHT a vysokodávkované CHT s následnou ATPKB u relabující a primárně progredující formy HL prokázaly signifikantně lepší dlouhodobé výsledky (přežití bez progrese a bez známek onemocnění) u pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií. Signifikantně vyšší pravděpodobnost dosažení delšího celkového přežití po ATPKB však dosud v žádné studii prokázána nebyla, což může být zčásti způsobeno i tím, že někteří pacienti léčení dle studií konvenční léčbou následně vysokodávkovanou CHT podstoupili. Roli intenzity záchranné CHT před ATPKB zkoumá v současné době otevřená studie HDR-2 (chemoterapeutický režim DHAP + sekvenční vysokodávkovaná CHT s ATPKB vs. DHAP s ATPKB) (2).

Dlouhodobější efekt vysokodávkované CHT s ATPKB ovlivňují prognostické faktory (2, 24). U relapsů HL mezi ně patří délka trvání 1. remise, stadium v době relapsu a hodnota hemoglobinu v době relapsu (19, 24–28). Jedním z nejdůležitějších faktorů pro dlouhodobý efekt ATPKB je chemosenzitivita onemocnění (24). U primárně progredujících forem patří mezi tyto faktory výkonnost v době progrese hodnocená podle Karnofského, věk nemocných a dosažení alespoň dočasné remise po primární léčbě.

Použití vysokodávkované CHT s následnou ATPKB u pacientů s primární progresí, časným relapsem nebo relapsem po 1. ATPKB či progresí po ATPKB již nejsou tak uspokojivé, a proto jsou zkoušeny další léčebné modality jako např. alogenní TPKB. Alogenní TPKB může nabídnout snížení rizika relapsu a schopnost indukovat reakci štěpu proti lymfomu k vyšší účinnosti terapie (29–34). Tento přístup však limituje zejména možnost nalezení vhodného příbuzného dárce a věk příjemce, nadále je provázena vysokou (až 75 %) peritransplantační mortalitou. V současné době je nutné ověřit bezpečnost a prospěšnost tohoto přístupu v rámci multicentrických randomizovaných studií na větším počtu nemocných, neboť dosud publikované výsledky malých počtů zařazených pacientů jsou jistě zatíženy nedostatečnou velikostí souborů (29–34). Nadějnější a méně rizikovější se zdá užití nemyeloablativních alogenních příbuzenských TPKB s nižším rizikem peritransplantační mortality a vyšší pravděpodobností dlouhodobého přežití ve srovnání s klasickou alogenní TPKB (35, 36).

Závěr

Výsledky léčby na našem pracovišti jsou srovnatelné s literárními údaji. Užití vysokodávkované chemoterapie s následnou ATPKB se zdá být bezpečnou a dobře tolerovanou léčebnou procedurou u nemocných s relapsem a primární progresí Hodgkinova lymfomu, pro které se stává standardním přístupem zvyšujícím pravděpodobnost dosažení delšího přežití bez známek onemocnění. Velmi důležitá je volba optimální intenzity primární léčby, zvláště u nemocných s pokročilými stadii onemocnění (režim eskalovaný BEACOPP), u nichž se již v současné době použití léčby režimem ABVD jeví jako nedostatečné vzhledem k 20–30 % riziku relapsu a 10–20% riziku progrese onemocnění. Nadále je třeba hledat vhodné léčebné přístupy pro nemocné s nepříznivými formami lymfomu, a to nejlépe v rámci multicentrických randomizovaných studií.

Literatura

1. **Josting A, Wolf J, Diehl V.** Hodgkin disease: prognostic factors and treatment strategies. Curr Opinion in Oncol 2000; 12: 403–411.
2. **Glossman PJ, Josting A, Pfistner B, Paulus U, Engert A.** A randomized trial of chemotherapy with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) plus peripheral stem cell transplantation (PBSCT) vs single agent high-dose chemotherapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease (HD-R2). Ann Hematol 2002; 81: 424–429.
3. **Král Z, Vášová I, Navrátil M, et al.** Léčba nemocných s primárně rezistentní nebo relabující Hodgkinovou chorobou. Sborník přednášek – X. Jihočeské onkologické dny 2003; 23.
4. **Longo DL, Duffey PL, Young RC, et al.** Conventional – dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. J Clin Oncol 1992; 10: 210–18.
5. **Anselmo AP, Cavalieri E, Meloni G, et al.** Dose intensification

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 46
proLékaře.cz | 22.11.2026

with autologous stem cell transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease. Haematologica 2002; 87: 507–11.
6. **Argiris A, Seropian S, Cooper DL.** High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease. Ann Oncol 2000; 11: 665–72.
7. **Constans M, Sureda A, Terol MJ, et al.** Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. Ann Oncol 2003; 14: 745–51.
8. **Constans M, Sureda A, Arranz R, et al.** Relapse after autologous stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: prognostic factors affecting long-term outcome. Eur J Haematol 2004; 73: 53.
9. **Linch DC Winfield D, Goldstone AH, et al.** Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease, results of BNLI randomized trial. Lancet 1993; 341: 1051–54.
10. **Nassi L, Rigacci L, Guidi S, et al.** High-dose sequential chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. Eur J Haematol 2004; 73: 56–57.
11. **Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, et al.** High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first reccurence. Cancer 2003; 97: 2748–59.
12. **Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al.** Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. Lancet 2002; 359: 2065–71.
13. **Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al.** Comparison between conventional salvage chemotherapy and high-dose therapy with autografting for reccurent or refractory Hodgkin's disease. Blood 1997; 89: 814–822.
14. **Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, et al.** High-dose therapy with autologous transplantation for Hodgkin's disease: the Bologna experience. Haematologica 2003; 88: 522–528.
15. **Cheson B, Horning SJ, Coiffier B, et al.** Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999; 17: 1244–1253.
16. **Diehl V, Franklin J, Pfistner B, et al.** Standard and increased dose BEACOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease: longer follow-up of HD9 trial of the German Hodgkin's lymphoma Study Group. Eur J Haematol 2004; 73: 46.
17. **Diehl V, et al.** Standard and increased – dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP – ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003; 348: 2386–95.
18. **Engel C, et al.** Acute hematologic toxicity and practicability of dose – intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease – German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). Ann Oncol 2000; 11: 1105–14.
19. **Diehl V.** Advanced and relapsed Hodgkin's disease: treatment strategies and future directions. Hematol J 2003; 4: 222–230.
20. **Diehl V, Brillant C, Engert A, et al.** Results of the third interim analysis of the multicentre randomised trial HD12 of the GHSG: 8 courses of escalated BEACOPP vs 4 escalated and 4 baseline courses BEACOPP with or without radiotherapy for advanced stage Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 2004; 73: 47.
21. **Marková J, Král Z, Vorlíček J, et al.** BEACOPP eskalovaný – intenzifikovaná chemoterapie pokročilého Hodgkinova lymfomu. Sborník přednášek – X. Jihočeské onkologické dny 2003; 21.
22. **Canellos G, et al.** Treatment of relapsed Hodgkin's disease: strategies and prognostic factors. Ann Oncol 1998; 9: S91–96.
23. **Federico M, Bellei M, Brice P, et al.** High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. J Clin Oncol 2003; 21: 2320–2325.
24. **Josting A, Franklin J, May M, et al.** New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the GHSG. J Clin Oncol 2002; 20: 221–230.
25. **Chopra R, Mc Millan AK, Linch DC, et al.** The place of HD BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease: a single center eight-year study of 155 patients. Blood 1993; 81: 1137–1145.
26. **Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, et al.** Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine ± cisplatin and autologous BMT for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. Blood 1994; 83: 1193–1199.
27. **Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS, et al.** High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. Blood 1995; 85: 1381–1390.
28. **Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al.** High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for reccurent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. Blood 1997; 89: 801–813.
29. **Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, et al.** Allogeneic, syngeneic and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. J Clin Oncol 1993; 11: 2342–2350.
30. **Appelbaum FR, Sullivan KM, Thomas ED, et al.** Allogeneic marrow transplantation in the treatment of MOPP – resistant Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1985; 3: 1490–1494.
31. **Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, et al.** Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1996; 14: 572–578.
32. **Jones RJ, Piantadosi S, Mann RB, et al.** High-dose cytotoxic therapy and bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1990; 8: 527–537.
33. **Lundberg JH, Hansen RM, Chitambar CR, et al.** Allogeneic bone marrow transplantation for relapsed and refractory lymphoma using genotypically HLA-identical and alternative donors. J Clin Oncol 1991; 9: 1848–1859.
34. **Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, et al.** Allogeneic marrow transplantation for refractory Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1989; 7: 1039–1045.
35. **Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, et al.** Role of reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Results of Spanish cooperative experience. Eur J Haematol 2004; 73: 51.
36. **Sureda A, Robinson S, Ruiz de Elvira C, et al.** Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation (RIC-allo) significantly reduces transplant related mortality (TRM) in comparison with conventional allogeneic transplantation (allo-SCT) in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (HL): results of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Eur J Haematol 2004; 73: 58.

MUDr. A. Sýkorová
II. interní klinika
Fakultní nemocnice
Hradec Králové
Oddělení klinické hematologie
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové

Došlo do redakce: 6. 4. 2005
Přijato: 15. 4. 2005