proLékaře.cz | 9.11.2026

doi: 10.48095/cctahd2023prolekare.cz13

Porovnání GIT toxicity přípravných režimů BEAM a TEAM před autologní transplantací u pacientů s lymfomy

A comparison of GIT toxicity of the BEAM and TEAM conditioning before autologous transplantation in patients with lymphomas

Břízová B., Jungová A., Lysák D., Šrámek J., Bergerová V., Jindra P.
Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

SOUHRN: Jako standardní přípravný režim se před podáním autologní transplantace krvetvorných buněk (ASCT) u relabujících či refrakterních lymfomů používal BEAM, tedy carmustine (BCNU) v kombinaci s etoposidem, cytarabinem a melfalanem. Recentní nedostatek BCNU však vedl k nutnosti přechodu na alternativní režim, kterým se v našem centru stal od července 2018 režim obsahující thiotepu, tzv. TEAM. Rozhodli jsme se retrospektivně srovnat gastrointestinální (GIT) toxicitu obou přípravných režimů. Zahrnuli jsme 142 konsekutivně autologně transplantovaných pacientů (BEAM = 82, TEAM = 60), z nichž 31 % mělo difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), 20 % Hodgkinův lymfom (HL), 15 % lymfom z plášťových buněk (MCL), 14 % T-buněčné lymfomy (T-NHL) a zbylých 20 % ostatní druhy non-Hodgkinových lymfomů (NHL). Obě kohorty byly srovnatelné stran věku pacientů, zastoupení diagnóz a stavu nemoci v době ASCT. V distribuci jednotlivých stupňů GIT toxicity nebyl mezi dvěma přípravnými režimy nalezen statisticky signifikantní rozdíl, a to ani po seskupení všech stupňů do dvou hlavních skupin pacientů (grade 0 + 1 vs. grade 2–4). Pacienti dostávající režim TEAM však častěji dospěli k potřebě parenterální výživy, a to ve 20 případech (33 %) oproti pouhým 13 případům (16 %) u režimu BEAM (p = 0,04). Nerelapsová mortalita (NRM) byla u obou režimů srovnatelně nízká, během hospitalizace byla 0 %, ve 3 měsících pak 2 % shodně pro oba přípravné režimy (p = 1,0). Nezaznamenali jsme statisticky signifikantní rozdíl v celkovém přežití (overal survival; OS) ani v přežití do známek progrese (*progression free survival*; PFS) (p = 0,59 pro OS, p = 0,1 pro PFS).

KLÍČOVÁ SLOVA: přípravný režim – autologní transplantace krvetvorných buněk – lymfom – GIT toxicita – carmustine – thiotepa

SUMMARY: The BEAM regimen, i.e., carmustine (BCNU) in combination with etoposide, cytarabine, and melphalan was used as standard conditioning prior to autologous hematopoietic cell transplantation (ASCT) in relapsed or refractory lymphomas. However, the recent unavailability of BCNU necessitated the use of an alternative regimen, which in our centre became from July 2018 the so-called TEAM regimen containing thiotepa. We decided to retrospectively compare the gastrointestinal (GIT) toxicity of both conditioning regimens. We included 142 consecutive autologous transplant patients (BEAM = 82, TEAM = 60), of whom 31% had diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 20% Hodgkin's lymphoma (HL), 15 % mantle cell lymphoma (MCL), 14% T-cell lymphomas (T-NHL) and the remaining 20% other types of non-Hodgkin lymphomas (NHL). Both cohorts were comparable in terms of patient age, prevalence of diagnoses, and disease status at the time of ASCT. There was no statistically significant difference in the distribution of the grades of GIT toxicity between the two cohorts, even after grouping all grades into two main groups of patients (grade 0+1 vs. grade 2–4). Patients receiving the TEAM regimen were more likely to require parenteral nutrition, namely in 20 cases (33%) versus only 13 cases (16%) in the BEAM regimen (P = 0.04). Non-relapse mortality (NRM) was comparably low for both regimens – 0% during hospitalization and 2% at 3 months for both conditioning regimens (P = 1.0). We also compared overall survival (OS) and progression-free survival (PFS): there was no statistically significant difference between the two cohorts (P = 0.59 for OS, P = 0.1 for PFS).

KEY WORDS: conditioning – autologous haematopoietic cell transplantation – lymphoma – GIT toxicity – carmustine – thiotepa

ÚVOD

Chemoimunoterapie u NHL a chemoradioterapie u HL jsou již 20 let standardem kurativní léčby. Kolem 20–30 % pacientů s NHL však vůbec nedosáhne kompletní remise a kolem 20–40 % pacientů, kteří dosáhnou remise, bohužel následně zrelabuje [1,2]. U Hodgkinova lymfomu jsou tato čísla mírně nižší, 5–10 % pacientů je primárně refrakterních a dalších 10–30 % jich zrelabuje po dosažení první kompletní remise [3]. Pro

proLékaře.cz | 9.11.2026

Tab. 1. Charakteristika pacientů.

	BEAM n = 82	TEAM n = 60	p
věk – medián (rozmezí)	58 (22–74)	57 (21–73)	ns
muži/ženy	47/35	38/22	0,78
diagnóza:			
DLBCL	12	27	0,04
HL	21	8	0,15
MCL	16	4	0,09
T-NHL	12	8	1,0
ostatní NHL	16	13	0,83
stav nemoci v době ASCT:			
1. remise (CR, PR)	43	22	0,29
2. a další remise (CR, PR)	26	22	0,74
primární selhání indukce (SD, PD)	13	16	0,22

ASCT – autologní transplantace krvetvorných buněk (*autologous stem cell transplant*); CR – kompletní remise (*complete remission*); DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom (*diffuse large B cell lymphoma*); HL – Hodgkinův lymfom; MCL – lymfom z plášťových buněk (*mantle cell lymphoma*); NHL – non-Hodgkinův lymfom; PD – progresivní nemoc (*progressive disease*); PR – parciální remise (*parcial remission*); SD – stabilní choroba (*stable disease*)

tyto nemocné je další potenciální kurativní léčbou podání salvage chemoterapie s následnou vysokodávkovanou chemoterapií, tzv. přípravným režimem, a autologní transplantací krvetvorných buněk (ASCT).

Jako standardní a nejužívanější režim se etabloval BEAM (BCNU, etoposid, cytarabin, melfalan) skládající se z dobře známých a dostupných chemoterapeutik s výbornou účinností a zároveň přijatelnou extramedulární toxicitou [4–6]. To dokládají i data CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), která ukázala výrazný nárůst v procentuálním zastoupení využití režimu BEAM jako přípravného režimu, a to z 13,4 % v letech 1995–1999 na 64,1 % v letech 2005–2008 [7]. Recentní nedostatek BCNU však vedl k nutnosti hledání alternativních režimů. Jedním z nejperspektivnějších se zdá tzv. TEAM, kde je BCNU nahrazen thiotepou. Thiotepa dobře proniká do CNS jak u pacientů s CNS lymfomy, tak u pacientů s neporušenou hemato-encefalickou bariérou, avšak panují obavy nad její zvýšenou, především gastrointestinální (GIT) toxicitou [8,9]. Thiotepa totiž zvyšuje incidenci rozvoje orální mukositidy a zánětlivého poškození sliznice trávicího traktu v jakéhokoliv jeho části. Chybí silná data dokládající srovnatelnou účinnost těchto dvou zmíněných protokolů. V našem centru se do července 2018 využíval pro pacienty s NHL/HL výhradně přípravný režim BEAM. V důsledku výše uvedených skutečností jsme následně přešli k režimu TEAM. V této práci jsme se rozhodli retrospektivně srovnat GIT toxicitu těchto dvou u nás používaných režimů – tedy BEAM a TEAM.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

Jde o retrospektivní analýzu 142 konsekutivních autologně transplantovaných pacientů s non-Hodgkinovými a Hodgkinovými lymfomy připravovaných režimy BEAM (2014–2018), či TEAM (2018–2021) na Hematologicko-onkologickém oddělení FN Plzeň. Data o průběhu GIT toxicity byla získávána retrospektivně ze zdravotnické dokumentace pacientů a následně byl vyhodnocen stupeň toxicity dle modifikované škály Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CT-CAE) [10].

Statistické hodnocení získaných dat bylo provedeno s využitím programu GraphPadInStat – Statistica Software a základních statistických testů – Mann-Whitney, Fisher's Exact Test a t-test. Křivky pravděpodobnosti progrese a TTP byly zpracovány Kaplan-Meier metodikou a vyhodnocení významnosti statistických rozdílů bylo provedeno log-rank testem (software MedCalc). Rozdíly mezi skupinami byly testovány na hladině významnosti 95 % a hodnoty p menší než 0,05 byly považovány za statisticky významné rozdíly.

Pacientům byl podán buď režim BEAM, skládající se z BCNU (300 mg/m^2 i.v., den –6), etoposidu (200 mg/m^2 i.v., dny –5 až –2), cytarabinu (400 mg/m^2 i.v., dny –5 až –2) a melfalanu (140 mg/m^2 i.v., den –1), nebo TEAM, kde je BCNU nahrazen thiotepou (300 mg/m^2 i.v., den –6).

VÝSLEDKY

Charakteristika pacientů je přehledně shrnuta v tab. 1. V souboru 142 pacientů s mediánem věku 58 let (21–74) bylo 85 mužů (60 %). Režim BEAM byl podán u 82 pacientů (58 %) s mediánem věku 58 let (22–74), TEAM u 60 pacientů (42 %) s mediánem věku 57 let (21–73) (p = 0,83). Obě kohorty byly srovnatelné stran věku pacientů, stavu jejich nemoci v době ASCT a zastoupení diagnóz, s výjimkou vyššího zastoupení DLBCL v kohortě TEAM (p = 0,04). Nejčastější diagnózou byl DLBCL (39 pacientů, tedy 31 %) s 12 pacienty (15 %) v kohortě BEAM a 27 pac. (45 %) v kohortě TEAM (p = 0,04). V 1. parciální či kompletní remisi onemocnění jsme transplantovali nejvíce pacientů, a to 43 pacientů (52 %) v kohortě BEAM a 22 pac. (35 %) v kohortě TEAM (p = 0,29).

Z projevů GIT toxicity jsme v našem souboru sledovali snížení perorálního příjmu při orální mukositidě, nauzeu, zvracení, břišní dyskomfort a bolesti, průjmy, enterokolitidu a kolitidu,

proLékaře.cz | 9.11.2026

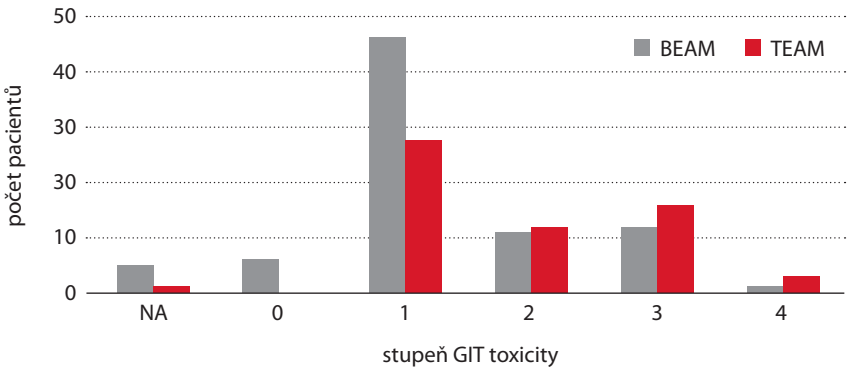
infekce nasedající na porušenou sliznici a sepse s tím asociované. Zastoupení jednotlivých stupňů GIT toxicity je shrnuto v tab. 2 a grafu 1. Žádná nebo pouze velmi mírná GIT toxicita (grade 0 + 1) byla přítomna u 53 pac. (64 %) po BEAM, resp. 28 pac. (46 %) po TEAM (p = 0,32), další stupně byly méně časté. U 5, resp. 1 pac. nebylo možné GIT toxicitu retrospektivně určit (chybějící data ve zdravotnické dokumentaci). V zastoupení jednotlivých stupňů GIT toxicity nebyl mezi dvěma kohortami nalezen statisticky významný rozdíl. Vzhledem k relativně malému a heterogennímu souboru jsme pro účely statistického hodnocení pacienty následně seskupili do 2 hlavních skupin dle tíže GIT toxicity (grade 0 + 1 vs. grade 2–4), avšak ani poté nebyly nalezeny signifikantní rozdíly. V první skupině pacientů s lehčími projevy GIT toxicity (grade 0 + 1) bylo 53 pacientů po BEAM a 28 pac. po TEAM (p = 0,32), v kohortě s těžšími projevy (grade 2–4) byl rozdíl na hranici statistické signifikance – 24 pac. po BEAM a 31 pac. po TEAM (p = 0,08). Jediný statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma kohortami jsme pozorovali v nutnosti podávání parenterální výživy, která byla u 13 pacientů po BEAM (16 %), resp. u 20 pac. po TEAM (33 %) (p = 0,04), viz graf 2.

NRM během hospitalizace byla 0 %, NRM ve 3 měsících pak 2 % shodně pro oba přípravné režimy (p = 1,0). Porovnali jsme též OS a PFS, jejich rozdíl mezi oběma kohortami nebyl statisticky signifikantní (p = 0,59 pro OS, p = 0,1 pro PFS).

Tab. 2. Porovnání GIT toxicity obou režimů.

	BEAM n = 82	TEAM n = 60	p
GIT toxicita grade 0 + 1	53	28	0,56
GIT toxicita grade 2	11	12	0,49
GIT toxicita grade 3	12	16	0,21
GIT toxicita grade 4	1	3	0,32
GIT toxicita NA	5	1	0,40
parenterální výživa	13	20	0,04
bez parenterální výživy	69	40	0,30

GIT – gastrointestinální; NA – nelze určit (*not applicable*)



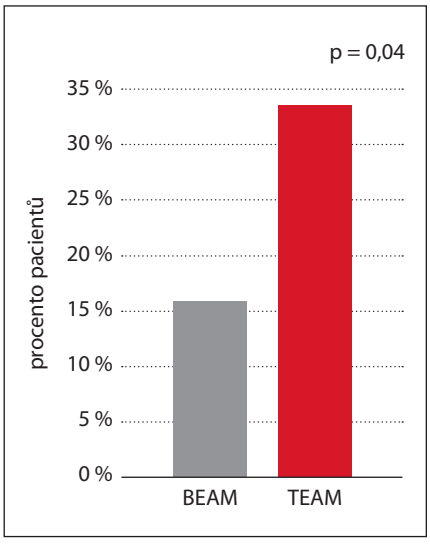
GIT – gastrointestinální; NA – nelze určit (*not applicable*)

Graf 1. Porovnání GIT toxicity obou režimů.

DISKUZE

Počty provedených autologních transplantací ve světě stále stoupají. Dle každoročních statistik EBMT bylo např. v roce 2020 v Evropě provedeno přes 8 tisíc ASCT u pacientů s lymfomy [11]. OS u těchto pacientů je po 4 letech popisována kolem 76–84 % [4]. Lepších výsledků (vyšší OS i PFS) je dosaženo u pacientů transplantovaných v první kompletní remisi lymfomu. U pacientů transplantovaných až ve druhé kompletní remisi je udáváno OS pouze 59 %, u dalších kompletních remisí OS klesá až na 53 % [12].

Standardním přípravným režimem před ASCT byl dříve v Evropě BEAM, zatímco v Severní Americe se nejčastěji používal CBV (cyklofosfamid, BCNU, etoposid). Vzhledem k nedostatku BCNU a také k obavám z plicní toxicity této látky byly zkoumány alternativní režimy, jako např. LEAM obsahující lomustine [8] či TEAM s thiotepou [13], jenž získal své místo i v našem centru. Thiotepa je dobře dostupná látka, která proniká do CNS lépe než BCNU [13]. Dalším důvodem k hledání novějších režimů je snaha snížit toxicitu přípravných režimů zejména pro starší pacienty a pacienty s komorbiditami a také snížit nerelapsovou mortalitu. Např. kombinace treosulfanu a fludarabinu se zdá mít u těchto pacientů slibné výsledky [14].



Graf 2. Potřeba parenterální výživy.

V roce 2016 Sellner et al. publikovali retrospektivní analýzu jednoho centra srovnávající účinnost režimu BEAM a TEAM [13]. Autoři došli k závěru, že roz-

proLékaře.cz | 9.11.2026

díl mezi PFS i OS u obou režimů nedosahuje statistické významnosti. Shodné výsledky v těchto parametrech jsme prokázali i v našem souboru nemocných. Odlišné výsledky však můžeme najít v analýze ze 3 italských center publikované v roce 2020 [15]. Závěry této studie poukazují na signifikantně vyšší PFS v 5 letech u pacientů, kterým byl podán BEAM, oproti těm dostávajícím TEAM.

V již zmíněné italské studii z roku 2020 autoři porovnávali také bezpečnostní profil přípravných režimů [15]. Podle jejich dat je toxicita a mortalita spojená s transplantací (transplant related mortality; TRM) obou režimů téměř srovnatelná (BEAM 2 %, TEAM 1,9 %), pouze u režimu TEAM byl menší podíl případů těžké orální mukositidy, tzn. stupeň 3–4 (BEAM 30,5 %, TEAM 5 %). Srovnatelné výsledky TRM a GIT toxicity u obou režimů potvrzujeme i v našem pacientském souboru. Avšak v rozporu s výše uvedenými výsledky italské studie jsme u pacientů, kterým byl podán přípravný režim TEAM, byli pro rozvoj těžších stupňů orální mukositidy nuceni častěji přistoupit k podávání parenterální výživy. Tento fakt jsme z naší zkušenosti předpokládali, ale doposud jsme ho neměli statisticky podložen. Důvodem odlišného výsledku, tzn. těžkých stupňů orální mukositidy u 30,5 % pacientů v kohortě BEAM vs. 5 % pac. v kohortě TEAM v italské studii a naší studii (15,9 % pacientů v kohortě BEAM a 33,3 % pac. v kohortě TEAM), může být výrazně vyšší věk našich pacientů. Zatímco v italském souboru byl medián věku pacientů dostávajících TEAM 42 let (medián 23–66), v našem souboru to bylo 58 let (21–73).

ZÁVĚR

Naše data dokládají, že přes srovnatelnou objektivní GIT toxicitu má režim TEAM významně častější potřebu totální parenterální výživy, nicméně celková NRM je u obou režimů srovnatelně nízká, srovnatelné jsou i OS a PFS. Naše data v souladu s dosud publikovanou literaturou dokládají, že režim TEAM je, co se toxicity týče, bezpečnou alternativou k režimu BEAM, pravděpodobně i se stejnou léčebnou efektivitou. Další studie, především prospektivní, jsou jistě nutné k potvrzení výsledků.

Literatura

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235–242. doi: 10.1056/NEJMoa011795.
2. Elis A, Blickstein D, Klein O, Eliav-Ronen R, Manor Y, Lishner M. Detection of relapse in non-Hodgkin's lymphoma: role of routine follow-up studies. Am J Hematol. 2002;69(1):41–44. doi: 10.1002/ajh.10017.
3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2020;95(8):978–989. doi: 10.1002/ajh.25856.
4. Kothari J, Foley M, Peggs KS, et al. A retrospective comparison of toxicity and initial efficacy of two autologous stem cell transplant conditioning regimens for relapsed lymphoma: LEAM and BEAM. Bone Marrow Transplant. 2016;51(10):1397–1399. doi: 10.1038/bmt.2016.134.
5. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1995;333(23):1540–1545. doi: 10.1056/NEJM199512073332305.
6. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. Bone Marrow Transplant. 1997;20(6):451–458. doi: 10.1038/sj.bmt.1700913.
7. Chen YB, Lane AA, Logan B, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):1046–1053. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.005.
8. Colita A, Colita A, Bumbea H, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in malignant lymphomas. Retrospective comparison of toxicity and efficacy on 222 patients in the first 100 days after transplant, on behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. Front Oncol. 2019;9:892. doi: 10.3389/fonc.2019.00892.
9. Olivieri J, Mosna F, Pelosini M, et al. A comparison of the conditioning regimens BEAM and FEAM for autologous hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma: an observational study on 1038 patients from Fondazione Italiana Linfomi. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(9):1814–1822. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.018.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed March 27, 2018).
11. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. Bone Marrow Transplant. 2022;57(5):742-752. doi: 10.1038/s41409-022-01604-x.
12. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transplant. 2016;51(6):786–792. doi: 10.1038/bmt.2016.20.
13. Sellner L, Boumendil A, Finel H, et al. EBMT Lymphoma Working Party. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2016;51(2):212–218. doi: 10.1038/bmt.2015.273.
14. Frietsch JJ, Miethke J, Linke P, et al. Treosulfan plus fludarabine versus TEAM as conditioning treatment before autologous stem cell transplantation for B-cell Non-Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2022;57(7):1164–1170. doi: 10.1038/s41409-022-01701-x.
15. Marchesi F, Capria S, Pedata M, et al. BEAM conditioning regimen ensures better progression-free survival compared with TEAM but not with FEAM in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2020;61(9):2238–2241. doi: 10.1080/10428194.2020.1765238.

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

BB – koncept analýzy, sběr dat, statistika, autor rukopisu
AJ – koncept analýzy, léčba nemocných, statistika
DL, JŠ, VB – léčba nemocných
PJ – léčba nemocných, revize rukopisu

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 31. 1. 2023.
Přijato po recenzi dne: 21. 4. 2023.

MUDr. Barbara Břízová
Hematologicko-onkologické oddělení
FN Plzeň
Alej Svobody 923/80
323 00 Plzeň
e-mail: brizovab@fnplzen.cz