

Jak přistupovat k léčbě starších nemocných s difuzním velkobuněčným B-lymfomem

Vít Procházka¹, Tomáš Papajík¹, Zuzana Kubová¹, Marek Trněný⁴, Ladislava Kučerová², Miroslav Mysliveček³, Karel Indrák¹

¹Hemato-onkologická klinika, FNOL a LF UP v Olomouci

²Ústav patologie, FN Olomouc

³PET/CT centrum, Klinika nukleární medicíny, FN Olomouc

⁴1. interní klinika, Všeobecná FN v Praze, Kooperativní lymfomová skupina ČR

Více než polovina nemocných s difuzním velkobuněčným B-lymfomem je při diagnóze starší 60 let. Tito pacienti z důvodu komorbidit hůře tolerují intenzivní režimy chemoterapie, což se promítá do horších léčebných výsledků zejména rizikových nemocných. Pacienti, kteří dosáhnou kompletní remise lymfomu, však mají stejnou šanci na přežití bez známek nemoci jako mladší populace. Přidáním monoklonální protilátky rituximabu ke zlatému standardu CHOP bylo dosaženo výrazného zlepšení přežití nemocných bez zvýšení toxicity léčby. Další zlepšení osudu nemocných se neobejde bez akcentu na dostatečnou dávkovou intenzitu chemoterapie, pečlivou stratifikaci nemocných a kvalitní podpůrnou péči. Část populace nemocných ve velmi dobrém klinickém stavu může profitovat z intenzivnější terapie režimy s vyšší dávkovou intenzitou, případně z vysoce dávkované léčby s autologní transplantací krvetvorných buněk.

Klíčová slova: difuzní velkobuněčný B-lymfom, DLBCL, starší nemocný, léčba.

How to treat elderly patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma

More than half of patients with diffuse large B-cell lymphoma are older than 60 years at the time of diagnosis. Due to comorbidities, these patients have a lower tolerance of intensive chemotherapy regimens, resulting in poor outcomes, especially in high-risk patients. Those achieving complete remission, however, have the same chance of disease-free survival as the younger population. By adding the monoclonal antibody rituximab to the gold standard CHOP chemotherapy, survival of patients has significantly improved without increasing treatment toxicity. Further improvements in patients' outlook will not be possible without an emphasis on sufficient dose intensity of chemotherapy, careful stratification of patients and high-quality supportive treatment. Some patients in very good clinical conditions may benefit from more intensive therapy with dose-dense regimens or from high-dose therapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, elderly, treatment.

Onkologie 2009; 3(3): 158–163

Úvod

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL) je v České republice nejčastějším typem ne Hodgkinova lymfomu. Na základě dat z registru pacientů Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) tvoří 45,4 % všech lymfomů (1), přičemž polovina nemocných je diagnostikována ve věku vyšším 60 let (medián věku při diagnóze 59 let). Incidence ne Hodgkinových lymfomů celosvětově stoupá tempem 6 %–8 % ročně a nejinak je tomu i v ČR. Spolu se stárnutím populace ve vyspělých zemích se předpokládá, že v horizontu 20–30 let se stanou onkologická onemocnění nejčastější příčinou úmrtí v populaci nemocných starších 65 let (2). DLBCL je považován za primárně vyléčitelné onemocnění. Léčebné výsledky starších nemocných jsou však přes zavedení imunoterapie monoklonální protilátkou (rituximab) stále neuspokojivé. Zlepšení léčebných výsledků populace starších nemoc-

ných s DLBCL je proto velkou výzvou moderní hematologické a každý pokrok v této oblasti bude mít významný a celopopulační dopad.

Difuzní velkobuněčný lymfom ve stáří

DLBCL je klinicky, biologicky i geneticky velmi heterogenní onemocnění. Současná revidovaná klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) rozlišuje řadu podskupin a variant DLBCL, z nichž některé jsou specifické právě pro vyšší věk nemocných (3). Pro obecnou onkologickou praxi se však jeví užitečnější členění na DLBCL primárně vycházející z tkáně mízní uzliny (nodální) a z mimouzlinové lymfatické tkáně (extranodální).

Primárně nodální DLBCL

Představují nejčastější a nejlépe definovanou a studovanou skupinu DLBCL. Rozsah nemoci je

přesně definován pomocí Ann Arbor klasifikace, většina prognostických schémat primárně nevychází právě z populace nemocných s nodálními formy lymfomů.

Primárně extranodální DLBCL

Neexistuje lokalita, která by nemohla být primárně postižena DLBCL. Z tohoto pohledu by si DLBCL zasloužil titul „velký imitátor“, který obecně náleží jen jeho vzácné variantě: intravaskulárnímu DLBCL. Mezi časté extranodální lokality patří gastrointestinální trakt (žaludek), Waldeyerův mřížní okruh, štítná žláza, varle ale i vedlejší nosní dutiny, kosti či CNS. Některé subtypy DLBCL mohou vznikat v terénu chronické bakteriální (DLBCL spojený s pyothoraxem) nebo virové infekce (EBV, HHV-8), případně imitovat jiné druhy lymfomů – rychlým a agresivním průběhem Burkittův lymfom (Burkittův lymfom podobný DLBCL), případně osteolýzou

a destrukcí kosti mnohočetný myelom (plazmablastický DLBCL).

Při vyšetřování nemocného s neznámým maligním procesem musíme vždy vzít v úvahu, že se nutně nemusí jednat o tumorózní proces vycházející z příslušného orgánu, ale právě o lymfom. Tato úvaha zásadně rozhoduje o dalším medicínském postupu. Je-li vysloveno podezření na lymfom, pacient by neměl být traumatizován rozsáhlými operačními výkony a neměly by mu být aplikovány vyšší dávky steroidů. Prioritním cílem je rychlá biotická diagnostika. Časné a kvalitní histologické vyšetření je klíčové pro optimální zahájení kurativní chemoterapie. Pro odbornou i materiální náročnost by mělo být standardem tzv. druhé čtení vzorku nezávislým patologem, nejlépe v některém z univerzitních center. Doba do zahájení léčby představuje pro nemocné negativní prognostický faktor přežití.

Starší nemocný

Definovat staršího nemocného jen na základě kalendářního věku je velmi nepřesné. Ve světové literatuře se proto častěji za „staršího“ nemocného považuje takový pacient, který netoleruje intenzivní protokoly chemoterapie, případně vysoce dávkovanou chemoterapii s autologní transplantací krvinek. Hranice věku je pochopitelně jiná pro transplantaci než pro méně toxickou léčbu intenzivním protokolem chemoterapie. Obecně lze říci, že hranicí pro toleranci výše uvedených léčebných postupů je věk 60–65 let.

Při zvažování konkrétního protokolu léčby je obzvláště důležité přihlídnout k biologickému věku – tedy skutečnému stavu orgánů pacienta. Podobně při aplikaci výsledků zahraničních studií bychom neměli opomenout faktor „geografického věku“, tedy fakt, že zdravotní stav a střední délka života studované populace může být v průměru lepší než v ČR.

Stážování staršího nemocného s lymfomem

Ve srovnání s mladšími nemocnými se klinické ani biologické charakteristiky DLBCL při diagnóze významně neliší (2). Stážovací procedury by u nemocných s kurativním cílem léčby neměly být nijak významně redukovány. Doporučujeme zobrazovací vyšetření (CT hrudníku, břicha a malé pánve), vyšetření kostní dřeně, provedení běžných hematologických a biochemických laboratorních testů včetně hladin kalcia, fosforu, kyseliny močové, laktát dehydrogenázy, beta-2-mikroglobulinu. Zvláštní pozornost si zaslouží vyšetření případné

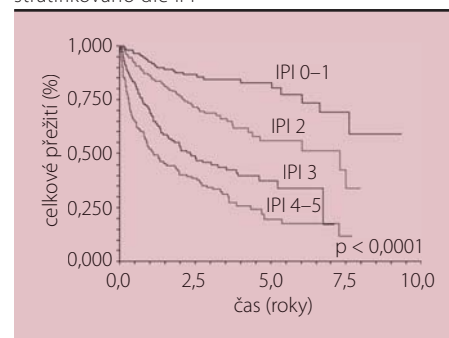
extranodální manifestace nemoci a jejího vlivu na postižený orgán – stážovací vyšetření pak doplňujeme o příslušnou metodu dle lokalizace tumoru (endoskopie apod.). Nemocní s novými CNS symptomy (závrat, diplopie, bolesti hlavy, zmatenost, syndrom nitrolební hypertenze) musí být vyšetřeni stran možné generalizace lymfomu do CNS pomocí kontrastního CT (MR) a měla by u nich být provedena lumbální punkce s cytologickým a imunofenotypizačním vyšetřením vzorku. Lumbální punkce je povinná součást vstupního vyšetření u nemocných s vysokým rizikem postižení CNS: u pacientů s lymfomem varlat, paranazálních dutin, postižením očníce, infiltrací skeletu. Nejprůnosnějším stážovacím vyšetřením u pacientů s DLBCL je pozitronová emisní tomografie (FDG-PET) popřípadě fúzní PET/CT. PET/CT je s vysokou citlivostí schopno detekovat ložiska metabolicky aktivní tkáně PET-avidních lymfomů – a to i v případě lokalit, které by na základě CT byly hodnoceny jako nepostižené. V případě starších nemocných navíc musíme pomýšlet na možnost duplicitní malignity či fokální infekce – zvláště u PET+ ložisek, která po chemoterapii nevymizí. V případě, že není možno PET/CT provést v rámci vstupního stážování, je vhodné jej realizovat alespoň v rámci hodnocení léčebné odpovědi. Nově publikovaná, tzv. revidovaná Chesonova kritéria pro hodnocení léčebných odpovědí u lymfomů (4) v sobě integrují i kritérium PET positivity či PET negativity nezávisle na velikosti zbytkové masy tumoru.

Volba léčebného postupu a cíle léčby

Stanovení individuálního rizika choroby

Při stanovení terapeutického plánu pacienta je klíčové stanovení individuálního rizika choroby. Mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index, IPI) byl publikován M. Shippovou (5) již v roce 1993 a stále prokazuje svoji platnost. Nemocní jsou v rámci IPI stratifikováni dle přítomnosti rizikových faktorů: věku (starší 60 let), stavu tělesné kondice (Eastern Oncology Group Scale, ≥ 2), hladiny laktát-dehydrogenázy (nad normu), rozsahu nemoci dle Ann Arbor (pokročilá stadia III/IV) a počtu extranodálních lokalit lymfomu (více než 1). IPI skóre může nabývat hodnot 0–5, pro přehlednost se nemocní stratifikují do 4 skupin: nízké riziko (0–1 faktor), nižší střední riziko (2 rizikové faktory), vyšší střední riziko (3 rizikové faktory) a vysoké riziko (4–5 rizikových faktorů). Hodnota IPI velmi přesně predikuje osud nemocných. Dle analýzy dat neselektované populace 1 337

Graf 1. Křivky celkového přežití souboru 1337 nemocných starších 60 let s DLBCL z registru KLS, stratifikováno dle IPI



pacientů z registru Kooperativní lymfomové skupiny (obrázek 1, nepublikovaná data) se 3leté přežití pohybuje od 33 % (vysoké riziko) po 84 % (nízké riziko).

Pro populaci nemocných mladších 60 let byl vytvořen zjednodušený věkově upravený IPI (age-adjusted IPI, aalPI), který zahrnuje pouze 3 hodnocené faktory (klinické stadium, hodnota LDH a stav tělesné kondice). Age-adjusted IPI i klasický IPI index poměrně podrobně mapují vlastnosti tumoru – rozsah, extranodální šíření a proliferační aktivitu, na druhou stranu velmi málo postihují celkový stav pacienta. V praxi se proto prosadilo několik skórovacích systémů komorbidit, které mají za cíl zmapovat závažnost postižení jednotlivých orgánových systémů a jejich vliv na prognózu pacienta. Často používaným systémem je Charlsonova škála komorbidit (tabulka 1).

Taktika léčby u starších nemocných

V případě mladších nemocných s DLBCL se s úspěchem praktikuje model prognosticky stratifikované léčby. Na základě prognostických indexů je určena optimální intenzita léčby – od konvenční chemoterapie, přes podání intenzivního protokolu léčby až po intenzivní terapii zakončenou autologní transplantací krvinek. Takovýto postup je velmi efektivní a vede k razantnímu zlepšení prognózy vysoce rizikových nemocných (7, 8). V případě starších nemocných jsme ve výběru chemoterapeutického režimu limitováni jeho toxicitou a tolerancí – u nemocných s prognosticky nepříznivou chorobou nejsme schopni podat chemoterapii adekvátní intenzity. Terapie je tedy omezená na podání konvenčních chemoterapeutických režimů s konkomitantním podáním imunoterapie (rituximab) a alternativní aplikací adjuvantní radioterapie.

Zatímco v případě volby léčebného postupu u mladších nemocných klademe důraz na rozsah a vlastnosti tumoru, v případě starších nemoc-

Tabulka 1. Charlsonova škála komorbidit závislé na věku, upraveno dle Charlson ME, et al. (6)

Významnost choroby (relativní tíže stavu)	Choroba
1	Prodělaný infarkt myokardu Místná slabost srdeční Ischemická choroba periferních tepen Ischemická choroba mozkových tepen Chronická obstrukční choroba plicní Systémové onemocnění pojiva Lehká jaterní onemocnění Vředová choroba žaludku a dvanáctníku Diabetes mellitus Demence
2	Hemiplegie Středně těžká a těžká choroba ledvin Diabetes s orgánovými komplikacemi Maligní solidní nádor Leukemie
3	Středně těžká a těžká choroba jater
6	Metastazující solidní nádor AIDS

Index byl během 10letého sledování testován na schopnost předvídat riziko úmrtí spojené s komorbiditou. Skóre = 0, riziko 8%; skóre = 1, 25 %, skóre = 2, 48 %, skóre ≥ 3, 59 %. Mortalita u pacientů po prvním roce sledování byla následující: skóre = 0, 12%; skóre 1–2, 26%; skóre 3–4, 52%; skóre ≥ 5, 85 %.

ných jsme nuceni se soustředit na celkový stav pacienta a schopnost tolerovat chemoterapii. Indikaci konkrétní léčby by mělo předcházet podrobné interní vyšetření zaměřené na kapacitu kardiovaskulárního a respiračního systému, renálních a hepatálních funkcí, přítomnost chronických infekčních fokusů či přítomnost endokrinní poruchy či závažné osteoporózy.

Léčba první linie

Po léta používaným standardem v léčbě agresivních lymfomů je polychemoterapie CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) (9), který je i v době prognosticky stratifikované terapie základem léčby mladších nemocných s nízkým rizikem. Bylo provedena řada randomizovaných studií srovnávajících CHOP s jinými režimy obdobné intenzity obsahující jiná cytostatika. Žádná z nich jednoznačně nepotvrdila převahu nad režimem CHOP co do nižší toxicity či lepších léčebných výsledků. Příkladem budiž randomizovaná studie Sonnevelda a kol. (10), která srovnávala CHOP a režim CNOP, v němž byl doxorubicin nahrazen mitoxantronem. Na druhou stranu je prokázáno, že podání redukovaných forem chemoterapie CHOP vede k nižšímu procentu remisií a zkrácení přežití (11).

Průlomem v léčbě starších nemocných s DLBCL bylo zavedení monoklonální protilátky proti antigenu CD 20 (rituximab) do klinické praxe. Ukázalo se, že díky minimální toxicitě ji lze vhodně kombinovat s dosud používanými protokoly léčby – začala úspěšná éra imuno-chemoterapie. Jednou z prvních robustních randomizovaných

studií ve kterých prokázal koncept imunochemoterapie svoji sílu, byla studie francouzské skupiny GELA (12). V populaci nemocných ve věku 60–80 let bylo srovnáváno 6 cyklů chemoterapie CHOP podaných v jednadvacetidenním intervalu (CHOP-21) se stejným režimem obohaceným o rituximab (R-CHOP-21). V rameni s rituximabem dosáhlo celkové přežití (OS) v 5 letech 58 % ve srovnání se 45 % v rameni bez rituximabu. Přínos imunoterapie na délku přežití byl pozorován ve všech rizikových skupinách dle aalPI kromě vysoce rizikové skupiny pacientů.

Přínos rituximabu byl potvrzen populační studií L. Sehnové i na neselektované populaci nemocných v Britské Kolumbii (13). Ve studii byly srovnávány léčebné výsledky populace 292 nemocných s DLBCL léčených CHOP a CHOP- podobným režimem před a po zavedení rituximabu. V souboru bylo zahrnuto i 170 nemocných starších 60 let. Léčba imunochemoterapií vedla k významnému prodloužení přežití nemocných ve všech věkových skupinách – v populaci starších pacientů došlo ke zlepšení 2letého přežití o přesvědčivých 31 % (42 % vs 73 %, p = 0,0003). Na základě dat nemocných s DLBCL starších 60 let z registru Kooperativní lymfomové skupiny (obrázek 2, nepublikovaná data) bylo prokázáno zlepšení 2letého přežití o 10 % (58 % vs 68 %, p = 0,0002).

Cestou jak zlepšit prognózu starších nemocných za použití konvenční chemoterapie CHOP, je koncept dávkově intenzivní (dose-dense) léčby, kdy je chemoterapie podána každých 14 dní

(CHOP-14). Hypotézu testovala na populaci nemocných starších 60 let studie RICOVER (14). Nemocní byli randomizováni mezi 4 ramena léčby: 6 cyklů CHOP-14, 8 cyklů CHOP-14, 8 cyklů R-CHOP-14, 8 cyklů R-CHOP-14. Jako neúčinnější a zároveň nejlépe tolerovaný režim bylo hodnoceno 6 cyklů R-CHOP-14.

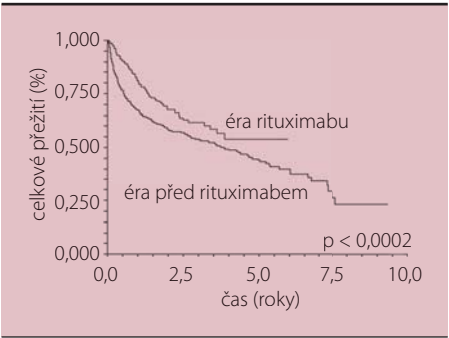
Význam dávkové intenzity chemoterapie

Jakkoliv zavedení chemo-imunoterapie razantně zlepšilo prognózu nemocných, základním kamenem úspěšné léčby DLBCL přesto zůstává dodržení dávek a časového schématu aplikace cystostatik (dávkové intenzity). Bylo opakovaně prokázáno, že pokles dávkové intenzity chemoterapie pod 90 % očekávaných hodnot vede ke zhoršení léčebných výsledků nemocných (15). Klíčovým prvkem v moderní léčbě DLBCL je tedy včasná, případně profylaktická aplikace granulocytárních růstových faktorů (G-CSF, filgrastim). Podání G-CSF vede k podstatnému zkrácení doby trvání neutropenie, ke snížení rizika rozvoje febrilní neutropenie a umožňuje dodržet časové schéma chemoterapie a tedy i dostatečnou dávkovou intenzitu léčby (16). Aplikace „dose dense“ režimů není bez rutinní aplikace G-CSF vůbec možná.

Radioterapie

Otázka indikace adjuvatní radioterapie u nemocných s DLBCL je kontroverzní. Efekt radioterapie na postižené pole („involved field“) u nemocných s limitovaným stadiem lymfomu (I/II dle Ann Arbor) studovala skupina GELA (17). Pacienti byli léčeni čtyřmi cykly chemoterapie CHOP-21 a randomizováni do ramene s nebo bez adjuvantní radioterapie. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v osudu nemocných ve smyslu celkového přežití nebo přežití bez známek nemoci. Velká populační studie amerických autorů zahrnující data 13 420 nemocných s limitova-

Graf 2. Křivky celkového přežití souboru 1337 nemocných starších 60 let s DLBCL z registru KLS, léčených před a po zavedení chemoimunoterapie s rituximabem



ným stadiem DLBCL naproti tomu přesvědčivě prokázala benefit radioterapie jak na celkové přežití, tak na dobu přežití bez známek nemoci (5leté přežití 63 % versus 67,4 %, $p < 0,0001$). Neselektovaná data z registru Kooperativní lymfomové skupiny zahrnující pacienty starší 60 let všech stadií lymfomu prokazují lepší přežití nemocných léčených radioterapií (3leté přežití 65 % versus 54 %, $p = 0,0002$).

Vysocedávkovaná chemoterapie a autologní transplantace

I v populaci starších nemocných existuje skupina pacientů s extrémně dobrým zdravotním stavem, kteří mohou profitovat z vysocedávkované léčby a autologní transplantace krvetvorných buněk (ASCT). Analýza z Evropského registru transplantací krvetvorných buněk a kostní dřeně (European Blood and Marrow Transplantation, EBMT) zahrnuje 2 612 pacientů s DLBCL léčených ASCT (18). Plných 463 (18 %) z nich bylo v době transplantace starších 60 let. Starší nemocní byli více předlčení a měli před transplantací horší léčebnou odpověď, přesto u nich byla mortalita do dne +100 po transplantaci jen o málo vyšší než u mladších pacientů (4,4 % vs. 2,8 %). Kumulativní riziko relapsu lymfomu ve 3 letech bylo u starších pacientů jen o 6 % vyšší (38 % vs. 32 %) než u mladších.

Léčba nemocných s kardiálním postižením

V léčbě agresivních lymfomů mají nezapustitelnou úlohu antracyklinová cytostatika, zejména doxorubicin. V klinické praxi často dochází z obavy před kardiotoxickým působením doxorubicinu k jeho vynechání, případně redukci. Analýza L. Hershmana, publikovaná v časopise Cancer (19), analyzuje rizikové faktory rozvoje srdečního selhání na populaci 9 438 nemocných léčených doxorubicinovým režimem. Podání doxorubicinu zvyšuje riziko rozvoje srdečního selhání o 29 %. Obecně vzato, riziko rozvoje srdečního selhání potencuje věk ≥ 85 let, diabetes mellitus, preexistující srdeční onemocnění a více než 6 cyklů chemoterapie. Nebyl pozorován žádný rozdíl v riziku rozvoje srdeční insuficience u pacientů léčených chemoterapií a bez ní. Efektivní a bezpečnou alternativou u rizikových nemocných je aplikace liposomálních forem doxorubicinu – díky odlišné farmakokinetice dochází k minimální akumulaci léku v myokardu a podání je bezpečné i u nemocných se špatným stavem tělesné kondice (20). V České republice jsou běžně dostupné přípravky Myocet® a Caelyx®, jejich

aplikace je však v terapii lymfomů v režimu mimo schválené indikace léku.

Léčba relapsu lymfomu a paliativní léčba

Dlouhodobé léčebné výsledky starších nemocných s relapsem DLBCL jsou většinou neuspokojivé. Panuje shoda, že i nemocný v relapsu by měl být léčen chemoterapií s obsahem rituximabu, který může zlepšit léčebnou odpověď bez ohledu na to, zda byl či nebyl podán v indukční léčbě. U nemocných s pozdním relapsem lymfomu a po výpočtu kumulativní dávky antracyklinů lze zvážit podání antracyklinové chemoterapie typu režimu R-CHOP. Variantou je aplikace redukované formy záchranného platinového režimu (EDHAP, DHAP), případně režimu s vyšší dávkou cytosin-arabinosidu (HAM) (2). U nemocných s vysokou proliferativní aktivitou tumoru a rizikem postižení CNS může být s výhodou podán vysocedávkovaný methotrexát, který bývá dobře tolerován. V terapii relapsu bychom se neměli vyhýbat adjuvantní radioterapii – zvláště v případě reziduální nádorové masy po chemoterapii.

U nemocných se špatným stavem tělesné kondice či známkami orgánové dysfunkce bychom měli včas zvažovat paliativní přístup léčby. Cílem tohoto přístupu je redukce symptomů, zlepšení kvality života a snaha o přesun léčby do ambulantního režimu. Protokoly paliativní chemoterapie nejsou kodifikovány a filozofie léčby se opírá o aplikaci cytostatik obsažených ve standardně používaných režimech (CHOP) s využitím perorálních forem léků. Výběr dávky a druhu cytostatika by měl reflektovat jeho toxický a myelosupresivní potenciál. Z paliativních přístupů se nám jeví jako účinný postup kombinace antracyklinu (doxorubicin) s dexametazonem, podání nízké dávky cytosin arabinosidu s mitoxantronem nebo perorální režim CEP (lo-mustin, etoposid, prednison).

Závěr

Věk představuje nezávislý negativní prognostický faktor přežití u pacientů s lymfomy. Horší léčebné výsledky mohou být způsobeny použitím méně intenzivních chemoterapeutických režimů a nižší tolerancí léčby. Na druhou stranu nemocní, kteří dosáhnou kompletní remise lymfomu, mají stejný interval bez známek nemoci jako mladší pacienti. Za standard léčby starších nemocných je považováno 6 cyklů chemoterapie R-CHOP-21. Tento léčebný postup je dobře tolerovaný a je-li aplikován v dostatečné dávkové intenzitě, vede k dlouhodobé remi-

si u téměř dvou třetin nemocných. Nemocní v dobré tělesné kondici s vysokým rizikem dle IPI mohou profitovat z dávkově intenzivních režimů, případně z podání 8 cyklů chemoterapie. Role adjuvantní radioterapie není jednoznačná, z našeho pohledu ji lze doporučit u nemocných s původně velkou masou nádoru.

Cíl léčby starších nemocných s DLBCL by měl být stanoven na základě podrobné znalosti zdravotního stavu nemocného, jeho očekávání, případně na základě tolerance prvního cyklu chemoterapie. Nemocní s dobrou kvalitou života a šancí na dlouhodobou remisi nebo vyléčení by měli být léčeni aktivně i za cenu obsáhlých podpůrných opatření. Na druhou stranu u pacientů s vysokým rizikem úmrtí na komplikace během léčby a nízkou šancí na dosažení remise bychom měli včas zvažovat paliativní přístup, který může vést k vyšší kvalitě života než aktivní léčba.

Dedikace: podpořeno grantem

Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (MSM 6198959205).

Literatura

1. Trněný M, Vášová I, Pytlík R, et al. Distribuce podtypů non-hodgkinského lymfomu v České republice a jejich přežití. *Klinická onkologie* 2007; 20: 340–348.
2. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007 May 10; 25(14): 1916–1923.
3. Banks PM, Warnke RA. Mature B-cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Jaffe ES, Harris NL, et al. *World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2008: 179–269.
4. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10; 25(5): 579–586.
5. Shipp M, Harrington D, Chairpersons, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International NHL Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
7. Papajik T, Rada L, Faber E, 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; 55(3): 215–221.
8. Pytlík R, Trněný M, Belada D, et al. Diffuse Large Cell Lymphomas (DLCL): 473 Treatment of 101 high-risk aggressive b-cell lymphoma patients with megachop-beam regimen +/- rituximab: the evolution of the concept. (Abstract.) *Annals of Oncology. 9th International Conference on Malignant Lymphoma*. 16 Supplement 5: v175–v176, June 2005.
9. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002–1006.
10. Sonneveld P, Deridder M, Vanderlelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2530–2539.
11. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive

non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4302–4311.

12. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20; 23(18): 4117–4126.

13. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005 Aug 1; 23(22): 5027–5033.

14. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHN-HL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICO-VER-60). *Lancet Oncol*. 2008 Feb; 9(2): 105–116.

15. Pettengell R, Schwenkglenks M, Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma

patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008; 87: 429–430.

16. Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer*. 2007 Oct 1; 110(7): 1611–1620.

17. Bonnet Ch, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP Alone Compared With CHOP Plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma in Elderly Patients: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 787–792.

18. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, et al. EBMT Lymphoma Working Party. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or = 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica* 2008 Dec; 93(12): 1837–1842.

19. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly pati-

ents with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 Jul 1; 26(19): 3159–3165.

20. Visani G, Ferrara F, Alesiani F, et al. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2008 Jun; 49(6): 1081–1086.

MUDr. Vít Procházka

*Hemato-onkologická klinika FNOL
a LF UP v Olomouci*

*I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
vit.prochazka@fnol.cz*

