pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 240
proLékaře.cz | 23.11.2026

Význam imunoterapie anti-CD20 rituximab a vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací periferních krvetvorných buněk v první linii léčby mantle cell lymfomu – zkušenosti centra

Vokurka S., Koza V., Jindra P., Steinerová K., Vozobulová V., Schűtzová M., Lysák D., Švojgrová M., Mohammad L., Karas M., Svoboda T.
Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice v Plzni

Souhrn
Mantle cell lymfom patří mezi prognosticky nepříznivé lymfoidní neoplázie, které jsou konvenční chemoterapií inkurabilní. U 48 pacientů s tímto lymfomem byl sledován efekt indukční léčby (CHOP-21 nebo intenzifikovaný antracyklinový režim 3. generace dle Th. Waitse u 20/48 pacientů, CHOP-21 s následnou imunoterapií anti-CD20 rituximab u 18/48 a VAD+chlorambucil u 10/48) a také efekt autologní transplantace periferních krvetvorných buněk provedené v první linii u 19/48 léčených. Protokolem CHOP-21 s následnou imunoterapií anti-CD20 rituximab bylo dosaženo stavu kompletní remise častěji ve srovnání s antracyklinovou indukcí bez následné anti-CD20 léčby a nebo protokolem VAD+chlorambucil (77 % vs. 30 % vs. 10 %, p = 0,011). Autologní transplantace dále zvýšila četnost kompletních remisí z 47 % na 94 %. V celém souboru s mediánem sledování 41 (12–116) měsíců došlo k relapsu/progresi u 79 % pacientů s mediánem do relapsu/progrese 20 (2–66) měsíců a zemřelo 60 % pacientů s mediánem OS 30 (1–81) měsíců. I přes intenzifikaci léčby s autologní transplantací krvetvorných buněk v první linii a doplnění imunoterapie s protilátkou anti-CD20 rituximab zůstává prognóza pacientů s MCL nadále nepříznivá.
Klíčová slova: mantle cell lymfom, autologní transplantace, chemoterapie, rituximab

Summary
Vokurka S., Koza V., Jindra P., Steinerová K., Vozobulová V., Schűtzová M., Lysák D., Švojgrová M., Mohammad L., Karas M., Svoboda T.: Significance of immunotherapy with anti-CD20 rituximab and high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem-cell transplantation in first-line treatment for mantle-cell lymphoma – centre experience

Mantle cell lymphoma is a lymphoid neoplasia with unfavorable prognosis, incurable by means of conventional chemotherapy. In 48 patients suffering with this lymphoma an effect of induction chemotherapy (CHOP-21 or intensified anthracyclines-based regimen by Th.Waits in 20/48 patients, CHOP-21 with sequential imunotherapy anti-CD20 rituximab in 18/48 and VAD+chlorambucil in 10/48) and an effect of autologous peripheral blood stem cells transplantation in 19/48 patients were analyzed. Complete remission was more often reached in CHOP induction regimen followed with anti-CD20 immunotherapy in comparison to anthracyclines-based regimens without anti-CD20 or compared to VAD+chlorambucil protocol (77 % vs. 30 % vs. 10 %, p = 0,011). The autologous transplantation further improved the number of complete remissions from 47 % to 94 %. With the median follow-up of 41 (12–116) months, in the whole cohort of patients, 79 % of patients relapsed/progressed with the median time to relaps/progression of 20 (2–66) months, and 59 % of patients died with the median overall survival of 30 (1–81) months. Despite intensified first-line treatment with autologous stem cell transplantation and addition of anti-CD20 immunotherapy, the prognosis of mantle cell lymphoma patients remains poor.
Key words: mantle cell lymphoma, autologous transplantation, chemotherapy, rituximab

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 4, p. 240–243.

Úvod

Mantle cell lymfom (MCL), respektive lymfom z plášťových buněk, patří se svým 6% zastoupením mezi nepříliš časté, zato ale prognosticky zřetelně nepříznivé lymfomy se střední dobou přežití kratší než 5 let. Histologicky je charakterizován monomorfní populací malých až středně velkých lymfoidních buněk s úzkým lemem cytoplazmy a s nepravidelným nebo naštípnutým jádrem. Typickým imunofenotypickým rysem je pozitivita znaků CD19/20, CD5, FMC7 a současně negativita znaku CD23. Charakteristická je dále přítomnost translokace t(11;14) vedoucí ve svém důsledku k hyperexpresi cyklinu D1 a deregulaci buněčného cyklu. Klinicky se MCL většinou projevuje adenomegalií a splenomegalií, případně pak také extranodálními infiltráty (hlavně v oblasti Waldayerova okruhu a GIT). Velice často infiltruje kostní dřeň a přibližně u třetiny pacientů leukemizuje. Postihuje především starší pacienty s mediánem věku 65–70 let a častěji muže (1).

Konvenční chemoterapií lze v úvodu většinou dosáhnout dobrých léčebných odpovědí, ale dosažené remise obvykle nebývají příliš dlouhé s trváním maximálně pár desítek měsíců. Intenzifikace léčby s vysokodávkovanou chemoterapií a autologní transplantací krvetvorných buněk v první linii a začlenění imunoterapie anti-CD20 vedla podle dosavadních pozorování k dalšímu částečné-

pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 241
proLékaře.cz | 23.11.2026

mu zlepšení léčebných výsledků, nicméně žádný z těchto postupů nešlo pokládat za kurativní (2, 7, 8, 9).

S cílem ověřit efekt režimů indukční chemoterapie, autologní transplantace periferních krvetvorných buněk v první linii léčby a význam imunoterapie s protilátkou anti-CD20 rituximab u pacientů s MCL, zavedli jsme od roku 1996 jejich prospektivní sledování. Analýza dat získaných v souboru těchto pacientů k 1/2006 je předmětem sdělení.

Soubor a metodika

Do analýzy bylo zařazeno celkem 48 pacientů s nově diagnostikovaným MCL, kteří na našem oddělení podstoupili v období 1/1996–1/2005 indukční léčbu a dále v první linii případně též vysokodávkovanou chemoterapii podle protokolu BEAM s autologní transplantací periferních krvetvorných buněk. Diagnóza MCL byla stanovena přísně podle kritérií REAL klasifikace (3). U všech pacientů byla při vyšetření uzliny nebo kostní dřeně prokázána infiltrace elementy lymfomu s typickým imunofenotypem (CD19/20 poz., CD5 poz., CD23 neg.) a vždy byla prokázána přítomnost hyperexprese cyklinu D1 (multiplexní end-point RT-PCR).

Indukční léčba

Celkem 20 pacientů bylo léčeno indukční antracyklinovou chemoterapií v podobě konvečního režimu šesti až osmi cyklů CHOP-21, nebo osmitýdenního intenzifikovaného režimu 3. generace podle Th. Waitse (cyklofosfamid 1500 mg/m^2 1. den, adriamycin 45 mg/m^2/den 1.–2. den, vinkristin 1,4 mg/m^2/den 8. a 22. den, etoposid 400 mg/m^2/den 1.–3. den, bleomycin 10 mg/m^2/den 8. a 22. den, metotrexát 200 mg/m^2 15. den, prednison 60 mg/m^2/den 1.–7. den) (5). Další skupina 18 pacientů pak podstoupila indukci v podobě šesti cyklů CHOP-21 s následnou sérií imunoterapie anti-CD20 rituximab ve čtyřech dávkách 375 mg/m^2 v intervalu sedmi dní. Celkem 10 pacientů podstoupilo v přechodném období roku 1999–2001 indukci čtyřmi cykly chemoterapie VAD v kombinaci s chlorambucilem 1 mg/den p.o. v den 20–29 (VAD+Chlorambucil) podle protokolu R. Gressina (6).

Autologní transplantace periferních krvetvorných buněk

Celkem 19/48 (39 %) pacientů s mediánem věku 54 (37–71) let, ve stavu alespoň parciální remise po indukční léčbě a bez dalších komorbidit s orgánovými dysfunkcemi, bylo následně indikováno k autologní transplantaci periferních krvetvorných buněk po přípravě s vysokodávkovanou chemoterapií BEAM (BiCNU 300 mg/m^2 i.v. jedenkrát denně v den –6, etoposid 100 mg/m^2 i.v. dvakrát denně v den –5 až –2, cytosin-arabinosid 200 mg/m^2 i.v. dvakrát denně v den –5 až –2, melphalan 140 mg/m^2 i.v. v den –1). Autologní štěp byl transplantován 24 hodin po aplikaci posledního cytostatika přípravy a obsahoval medián 5,76 (1,33–22,6) x10^6 CD34+ buněk/kg. Ve 4 případech, v letech 1996–98, se jednalo o štěp, u kterého byla provedena pozitivní imunoselekce CD34 pozitivních buněk. Leukocytaferézy štěpu byly realizovány v období do 3 měsíců po ukončení indukční léčby a proběhly u 11 pacientů po přípravě s vysokodávkovaným cyklofosfamidem (3 g/m^2 i.v. 1. den) s následnou aplikací filgrastimu 10 μg/kg/den do dne sklizně, a u 8 pacientů po přípravě chemoterapií HAM (arabinosid 4 g/m^2/den i.v. 1.–2. den, mitoxantron 10 mg/m^2/den i.v. 2.–3. den) s rovněž následně aplikovaným filgrastimem.

Intenzifikace autologní transplantací v první linii nebyla indikována u celkem 8/25 (32 %) pacientů ve věku do 65 let nejčastěji z důvodu komorbidit s orgánovými dysfunkcemi, vstupně jen lokalizovaného postižení lymfomem (2 pacienti), či pro nesouhlas pacienta.

Hodnocení odpovědi

Léčebná odpověď byla hodnocena vždy za 1–2 měsíce po ukončení indukční léčby a rovněž tak po provedené autologní transplantaci. K získání komplexní představy o stavu onemocnění bylo provedeno fyzikální a CT vyšetření a vyšetření kostní dřeně na histologii, cytologii, imunocytometrii a molekulární genetiku (klonalita přestavby genu pro těžký řetězec imunoglobulínu pomocí PCR amplifikace části genu IgH a multiplexní end-point RT-PCR k průkazu hyperexprese cyklinu D1). Léčebná odpověď byla hodnocena přísně podle standardizovaných kritérií National Cancer Institute (NCI) (4) a tedy bez ohledu na případnou pozitivitu výsledku při imunocytometrickém nebo molekulárně-genetickém vyšetření. Doba celkového přežití (overall survival, OS) byla stanovena u všech pacientů jako počet měsíců od stanovení diagnózy do úmrtí z jakékoliv příčiny. Doba přežití bez progrese (progression-free survival, PFS) byla stanovena jako počet měsíců od stanovení diagnózy do první progrese nemoci u pacientů s dosažením SD nebo PR, do relapsu u pacientů s dosaženou CR nebo CRu, nebo úmrtí pacienta z důvodu lymfomu.

Statistická analýza

Statistické analýzy byly provedeny s využitím GraphPad InStat, GraphPad Software. Charakteristiky souboru byly podrobeny univariantní analýze – chí kvadrát test, ANOVA test, Fisher test. Byly doplněny Kaplan-Maierovy křivky přežití a log rang test, přičemž významnost sledovaných rozdílů byla stanovena na hladině významnosti 5 % ($p \leq 0,05$).

Výsledky

Celkem 48 pacientů s nově diagnostikovaným MCL bylo zařazeno do analýzy. Charakteristiky celého souboru jsou uvedeny samostatně (tab. 1).

Při hodnocení efektu jednotlivých indukčních režimů byl ve smyslu dosažení stavu kompletní remise (CR) významně nejvyšší efekt pozorován u 18 pacientů léče-

pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 242
proLékaře.cz | 23.11.2026

Tab. 1. Charakteristiky soboru pacientů s nově diagnostikovaným mantle cell lymfomem (MCL) v období 1/1996–1/2005.

Počet pacientů	n = 48
Věk (medián)	64 (37–77)
Pohlaví: muži/ženy, muži	38/10, 79 %
Ann Arbor klin.st. III.–IV.	91 %
B příznaky	50 %
Index IPI 3–5 (vysoké střední a vysoké riziko)	54 %
Velká masa tumoru (10 cm)	27 %
Splenomegalie	48 %
Infiltrace kostní dřeně	85 %
Leukemizace	37 %
Postižení GIT	10,4 %

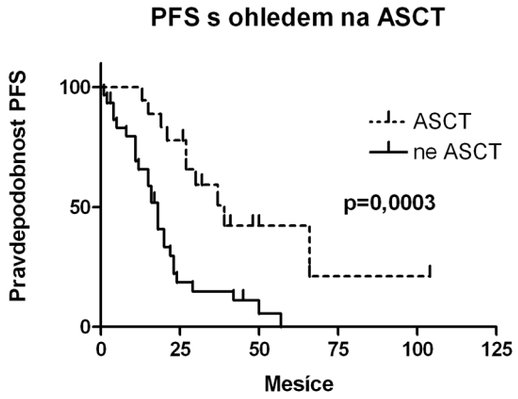
Leukemizace = počet lymfocytů v krvi větší než $5{,}0 \times 10^9$/l s imunocytometrickým průkazem populace elementů MCL s imunofenotypem CD19+, CD5+, CD23-.

ných protokolem CHOP s následnou imunoterapií anti-CD20 ve srovnání s výsledky u 20 pacientů po antracyklinovém režimu (CHOP, resp. 3. generace „Th. Waits") bez anti-CD20 léčby a 10 pacienty léčenými protokolem VAD+chlorambucil (77 % vs. 30 % vs. 10 %, p = 0,011). Zároveň nebyly zjištěny významné rozdíly v charakteristikách jednotlivých skupin s ohledem na věk, pohlaví a parametry lymfomu (tab. 2).

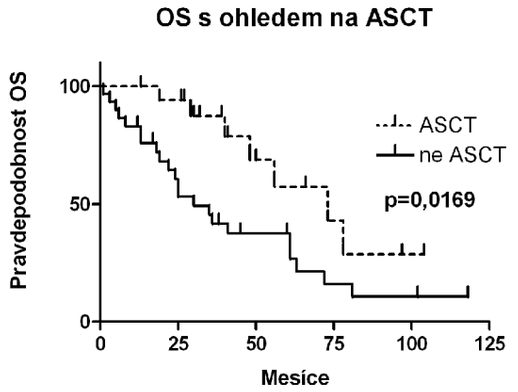
U celkem 19/48 (39 %) pacientů byl hodnocen efekt autologní transplantace na další zlepšení původního stavu nemoci. Před transplantací bylo dosaženo stavu CR u 9/19 (47 %) pacientů, nejisté CR u 1/19 (6 %) a PR u 9/19 (47 %). Po transplantaci pak 18/19 (94 %) pacientů dosáhlo CR a jeden pacient (6 %) zůstal nadále v PR. Pravděpodobnost 3letého PFS a OS u pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci byl statisticky významně delší ve srovnání s pacienty bez této intenzifikace: 51 % vs. 15 %, p = 0,0003, resp. 87 % vs. 42 %, p = 0,0169 (graf 1 a 2). Medián věku a index IPI 3–5 však byli významně vyšší u pacientů netransplantovaných než u transplantovaných (69 (44–77) vs. 54 (37–71), p = 0,0002, respektive 65 % vs. 27 %, p = 0,017).

Porovnáním souboru pacientů transplantovaných po úvodní antracyklinové indukci (n = 6) a pacientů transplantovaných po stejném typu indukce s doplněnou sérií s anti-CD20 (n = 9) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v pravděpodobnosti 3letého PFS, resp. OS (33 % vs. 78 %, p = 0,63, resp. 83 % vs. 88 %, p = 0,80). Rovněž nebyl zjištěn signifikantní rozdíl u netransplantovaných pacientů, kteří před tím podstoupili antracyklinovou indukci (n = 13) ve srovnání s rovněž netransplantovanými, ale s antracyklinovou indukcí doplněnou o imunoterapii (n = 9): 3letý PFS 8 % vs. 0 % (p = 0,49) a 3letý OS 42 % vs.15 % (p = 0,36).

V celém souboru pacientů s mediánem sledování 40(12–106) měsíců došlo doposud k relapsu/progresi lymfomu u 38/48 (79 %) pacientů s mediánem do pro-



Graf 1. Pravděpodobnost 3letého PFS u pacientů s mantle cell lymfomem po autologní transplantaci periferních krvetvorných buněk a bez ní.



Graf 2. Pravděpodobnost 3letého OS u pacientů s mantle cell lymfomem po autologní transplantaci periferních krvetvorných buněk a bez ní.

Tab. 2. Charakteristiky skupin pacientů léčených indukčním protokolem.

Indukce	**CHOP, resp. antracyklinový režim 3.generace (Th.Waits)**	**VAD + chlorambucil**	**CHOP + Anti-CD20**	**p**
Počet pacientů	N = 20	N = 10	N = 18	
Odpověď na indukci	CR: 6 (30 %) PR: 12 SD: 2	CR: 1 (10 %) PR: 7 SD: 1 Progr.:1	CR: 14 (78 %) PR: 2 SD: 1 Progr.: 1	0,011
Věk (medián)	62 (37–76)	66 (49–74)	67 (47–77)	0,1221
Pohlaví (muži/ženy)	16/4	8/2	14/4	0,9776
Index IPI 3–5 (%)	55 %	50 %	50 %	0,8475

CR = kompletní remise, PR = parciální remise, SD = stabilní nemoc, Progr. = progrese

pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 243
proLékaře.cz | 23.11.2026

grese 20 (2–66) měsíců a zemřelo celkem 29/48 (60 %) pacientů s mediánem 0S 30 (1–81) měsíců. Přímo v souvislosti s relapsem nebo progresí MCL zemřelo 25/29 (86 %) pacientů. Celkem 12/29 (41 %) pacientů zemřelo v rámci prvního relapsu/progrese nemoci, 10/29 (35 %) při druhém a 3/29 (10 %) pak při maximálně třetím relapsu/progresi lymfomu. U zbylých 4/29 (14 %) pacientů ve stavu CR byly příčinami úmrtí plicní embolie, infarkt myokardu, generalizace karcinomu plic a sepse.

Diskuse

I přes nepříliš rozsáhlý soubor bylo možné zřetelně ověřit a prokázat, ve shodě s jinými autory, že doplnění imunoterapie anti-CD20 rituximab ke konvenční indukční léčbě s antracyklinovým režimem (ať už ve formě sekventní nebo konsekutivní aplikace imunoterapie) a dále pak provedení autologní transplantace periferních krvetvorných buněk v první linii léčby, zřetelně zlepšuje léčebnou odpověď a vede k dosažení více kompletních remisí (7–9) – v našem případě 77 % CR po indukci CHOP s následnou sérií imunoterapie anti-CD20 a dále 94 % CR po provedení autologní transplantace.

U pacientů po autologní transplantaci byla rovněž ve shodě s jinými autory (8, 10) pozorována i významně vyšší pravděpodobnost 3letého PFS a OS (51 % a 81 %). Určit do jaké míry je však výsledek ovlivněn faktem samotné intenzifikace léčby nebo jinými faktory, jako například věk, či pokročilost lymfomu podle IPI (oba faktory byly nižší ve skupině transplantovaných), nebo efektem případné předchozí imunoterapie anti-CD20, by vyžadovalo doplnit multivariantní analýzu dat z většího souboru. Rovněž vliv imunoterapie anti-CD20 na charakteristiky PFS a OS nelze být v našem případě s ohledem na malé počty pacientů zodpovědně a jednoznačně zhodnocen.

Zcela jistě však lze MCL léčený chemo-imunoterapií nadále považovat za onemocnění s nepříznivou prognózou (v celém souboru zemřelo 76 % pacientů v rámci prvního a druhého relapsu/progrese lymfomu). Snaha hledat další léčebné modality zahrnující např. bortezomib, temsirolimus a thalidomid (2) je tedy plně oprávněná, nicméně alogenní transplantace krvetvorných buněk by měla být u pacientů s MCL, obzvláště pak mladých, vždy zvažována díky svému potenciálu v podobě dobrých léčebných odpovědí a nižšímu riziku relapsu. Obávaná vyšší mortalita související s alogenní transplantací by pak mohla být dále snižována omezením toxicity léčby při využití nemyeloablativních přípravných režimů, provedením transplantace u co nejméně předléčených pacientů s nepokročilým onemocněním a dalším zlepšováním podpůrné péče (11–13). Definitivní posouzení významu alogenních transplantací však vyžaduje další pečlivá sledování a hodnocení pokud možno v rámci definovaných klinických protokolů a studií.

Literatura

1. **Adam Z, Král Z, Vorlíček J.** Lymfom z plášťových buněk. In: Adam Z, Vorlíček J, a kol. Hematologie II – přehled maligních hematologických nemocí. 1. vyd., Praha, Grada Publishing 2001; 381–384.
2. **Witzig T.** Current Treatment Approaches for Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 6409–6414.
3. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal form the International Lymphoma Study Group. Blood 1994: 84: 1361–1392.
4. **Cheson B, Horning S, 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.
5. **Waits T, Greco A, Greer J, et al.** Effective therapy for poor-prognosis non-hodgkin's lymphoma with 8 weeks of high-dose-intensity combination chemotherapy. J Clin Oncol 1993; 11: 943–949.
6. **Gressin R, Legouffe E, Leroux D, et al.** Treatment of mantle cell lymphomas with the VAD +/- chlorambucil regimen with or without subsequent high-dose therapy and peripheral blood stem-cell transplantation. Ann Ocol 1997; 8(suppl 1): 103–106.
7. **Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al.** Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 1984–1992.
8. **Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, et al.** Chemotherapy with rituximab followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. Cancer 2005; 104: 1434–1441.
9. **Khouri I, Saliba R, Okoroji GJ, et al.** Long-term follow up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission. Cancer 2003; 98: 2630–2635.
10. **Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al.** Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood 2005; 105: 2677–2684.
11. **Maris M, Sandmaier B, Storer B, et al.** Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004; 104: 3535–3542.
12. **Khouri I, Lee M, Saliba R, et al.** Nonablative Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Advanced/Recurrent Mantle-Cell Lymphoma. Clin. Oncol. 2003; 21: 4407–4412.
13. **Popplewell l, Nademanee A, Carter N, et al.** Autologous vs Allogeneic Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma (MCL): Outcomes over a 10-Year Period at City of Hope. Blood 2004; 104: 894.

Poděkování

Za spolupráci děkujeme MUDr. Dagmar Grančarové (Karlovy Vary), MUDr. Janě Hadincové (Klatovy), MUDr. Pavlu Hausdorfovi (Český Krumlov), MUDr. Marii Holečkové (České Budějovice), MUDr. Ludmile Hubené (Příbram), MUDr. Petru Kesslerovi (Pelhřimov), MUDr. Miroslavě Kovářové (Domažlice), MUDr. Stanislavu Kubů (Strakonice), MUDr. Jiřímu Libigerovi (Ústí nad Labem), MUDr. Svatopluku Murárovi (Sokolov), MUDr. Evě Novákové (Cheb), MUDr. Evě Polonyové (Karlovy Vary), MUDr. Miloslavě Strašíkové (Most), MUDr. Pavle Šigutové (Plzeň), MUDr. Pavlu Škopkovi (Přeštice), MUDr. Jitce Šlechtové (Plzeň) a MUDr. Janě Ullrychové (Děčín).

MUDr. Samuel Vokurka
Fakultní nemocnice v Plzni, Hematologicko-onkologické odd.
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň

Došlo do redakce: 16. 6. 2006
Přijato: 25. 7. 2006