proLékaře.cz | 22.11.2026

POSTGRADUÁLNÍ SEKCE 2

2967. MANTLE CELL LYMPHOMA: GOOD TIME FOR A CHANGE

Le Gouill S., Chiron D., Callanan M. (***Service d'hématologie clinique CHU de Nantes, Nantes – F; Team 10, UMR 892, IRCNA INSERM, Nantes – F; Centre de recherche Université Grenoble Alpes / Inserm U1209 / CNRS UMR 5309, Institut Albert Bonniot, Grenoble – F***)

Mantle cell lymphoma (MCL) represents 5–10% of all lymphomas, its annual incidence is 0.45/100,000 persons. Despite major therapeutic progresses, MCL remains incurable. A recent epidemiological nationa survey showed that median overall survival (OS) of French MCL patients is only 40 months (*1*). This highlights the need for new therapeutic options but also the need of a change in the way we treat MCL patients.

Induction immuno-chemotherapy including high-dose cytarabine followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) consolidation is recommended for young patients while elderly patients should be treated with R-CHOP followed by Rituximab maintenance (*2*). For elderly, the use of bendamustine upfront is also recommended in some countries. More than 80% of patients reach complete remission (CR) at end of therapy (EOT) but all patients eventually experience iterative relapses and response duration decreases from one salvage therapy to the next. At relapse, a new line of immunochemotherapy or new drugs such as Ibrutinib, bendamustine, Velcade, Temsirolimus alone or in combination with other chemotherapies are proposed. Allogeneic stem cell transplantation for young, fit patients are the only curative procedure. Prospective Phase II-III trials conducted by the LYSA group and or the EU MCL network shows that there are 3 prognostic groups of patients: a high-risk (HR) group of 15-20% of patients having a duration of response <1yr after EOT; an intermediate-risk (IG) group that includes patients remaining in response one year after EOT but with an incidence of relapse of 10-15%/yr thereafter; and a low--risk (LR) group of nearly 30% of patients who reach CR for more than 5 years but that remain at risk of late relapse (*2*), (Le Gouill ASH 2014, Hermine O et al, Lancet *in revision*). It is not currently possible to classify patients, at the time of diagnosis, into one of these 3 risk-groups and thus to treat patients according to risk factors. The MIPI score and its biological variant (bio-MIPI) are the most widely used prognostic scoring systems. Both classify patients according to clinical (age and disease stage) and biological (lymphocyte count, LDH level, percentage of KI67 pos cells) parameters (*3*). These scores have major limitations in clinical practice and were not designed to decide treatment strategy.

New tools in MCL. Minimal residual disease (MRD) detection using qPCR directed to clonogenic V(D)J rearrangements is a powerful tool for prediction of response duration. In line with findings by the EU-MCL network (*4*), a LYSA work confirms that molecular response is a strong prognostic marker for response duration (Callanan, Abstract 338, ASH 2015). A drawback with current MRD strategies, is that 10% of patients cannot be monitored (no MRD target) and MRD responses are defined according to quantitative criteria without regard to the initial molecular features of the MCL cells. Screening for loss-of-function mutations in DNA repair checkpoint-encoding genes, (ex *TP53* and *CDKN2A*) could identify HR patients (Delfau-Larue, Blood). However, this requires validation in larger independent patient series and is not yet utilized for risk stratification.

[(18)F]Fluorine-Deoxyglucose Positron Emission Tomography (PET) has changed response assessment and therapy strategy in many lymphoma entities, but not in MCL where PET imaging has not been studied (*5*). PET imaging is also poised to contribute new insights into MCL pathogenesis since increasing evidence points to metabolic cues as key integrators of genetic and epigenetic adaptation in tumours and to identify patients susceptible to respond agents that target metabolic signaling. However, few is known today about how tu use PET in MCL.

New drugs in MCL. New drugs that target BCR signaling, Bcl-2 family proteins, the mTOR, PI3K or NFKB pathways are under investigation in phase I/II/III clinical trials in MCL. These drugs are showing promise but treatment resistance is problematic. For example, Ibrutinib a first-in-class BTK inhibitor approved for clinical use in relapse/refractory (R/R) patients, induces response rates of 70% but 30% of patients are refractory to therapy (*6*). Point mutations in BTK have been described in a subset of MCL patients with acquired resistance to Ibrutinib (*7*) while activation of the alternative NF-κB pathway may be linked to *de novo* Ibrutinib resistance (*8*). Targeted therapies may also be responsible for clonal selection that can ultimately jeopardize patient outcome, suggesting that targeting of a single target is probably not the solution to cure patients (Martin, Blood).

proLékaře.cz | 22.11.2026

MCL represents a challenge for clinicians and researchers. New drugs are already available, new tools (FDG-PET, MRD ..) are ready to use in everyday clinical practice but the complexicity of the disease (9) requires to change the treatment dogma. We need to identify theranostic markers, to better predict patients' outcome, to understand resistance of MCL cells etc ... The presentation of Prof. Le Gouill will present the new advances in MCL and discuss how to change the treatment dogma in order to propose a tailored personalized approach.

REFERENCES

1. C. Leux *et al.*, Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Annals of hematology* **93**, 1327 (Aug, 2014).
2. H. C. Kluin-Nelemans *et al.*, Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* **367**, 520 (Aug 9, 2012).
3. E. Hoster *et al.*, A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* **111**, 558 (Jan 15, 2008).
4. C. Pott *et al.*, Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* **115**, 3215 (Apr 22, 2010).
5. S. F. Barrington *et al.*, Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **32**, 3048 (Sep 20, 2014).
6. M. L. Wang *et al.*, Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* **369**, 507 (Aug 8, 2013).
7. D. Chiron *et al.*, Cell-cycle reprogramming for PI3K inhibition overrides a relapse-specific C481S BTK mutation revealed by longitudinal functional genomics in mantle cell lymphoma. *Cancer discovery* **4**, 1022 (Sep, 2014).
8. R. Rahal *et al.*, Pharmacological and genomic profiling identifies NF-kappaB-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma. *Nature medicine* **20**, 87 (Jan, 2014).
9. S. Bea *et al.*, Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**, 18250 (Nov 5, 2013).

2895. SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

Papajík T., Urbanová R., Turcsányi P., Procházka V.
(Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN, Olomouc)

Chronická lymfocytární leukémie (CLL), jedno z nejčastějších nádorových onemocnění krvetvorné tkáně s incidencí zhruba 4 – 5 případů na 100.000 obyvatel a rok, postihuje převážně muže (poměr mužů a žen - 1,7 – 2,0 : 1). Medián věku při diagnóze činí zhruba 71 let a více jak 2/3 z nemocných je starších 65 let. Převážná většina nově diagnostikovaných je zcela asymptomatická a nachází se v počátečním stádiu onemocnění (stádium A dle Bineta). Tito nemocní jsou dle platných mezinárodních doporučení sledováni (NCI-WG, IWCLL 2008) a léčba je zahajována až v případě symptomatické, aktivní choroby či u pacientů v pokročilém stádiu choroby.

Posouzení biologického stavu nemocného a jeho výkonnosti, zhodnocení genetické podstaty choroby a stanovení prediktivních faktorů představují zásadní faktory pro výběr vhodné a účinné primární terapie. Průměrná doba od diagnózy k zahájení terapie dosahuje 4 – 5 let, a tak většina těch, kteří vyžadují léčbu, je starších 70 let. U značné části pacientů nacházíme nejméně jednu, častěji však více přidružených chorob, tito jedinci mají věkem snížené funkční kapacity klíčových orgánů (ledviny, játra, srdce, kostní dřeň), omezeny některé z aktivit denního života a někteří mají dokonce přítomen jeden či více závažných geriatrických syndromů. Tyto faktory limitují náš výběr terapie a také cíle, jichž má terapie dosáhnout (remise choroby s prodloužením bezpříznakového období a celkového přežití či jen potlačení symptomů a zajištění kvality zbývajícího života).

Naštěstí revoluce v oblasti výběru účinných léčebných možností v poslední dekádě umožňuje použít pro většinu pacientů a situací, v nichž se nachází, odpovídající typ a intenzitu terapie. U mladších nemocných je standardem iniciální léčby kombinace fludarabinu, cyklofosfamidu a rituximabu (FCR). Tato terapie dokázala významným způsobem zvýšit počet kompletních léčebných odpovědí (CR; 44 % vs 22 %), prodloužit období bez progrese choroby (PFS; 56,8 vs 32,9 měsíce) a celkové přežití (OS; 86 měsíců vs medián nedosažen) sledovaných jedinců (studie CLL8). Z dlouhodobé analýzy studie je patrné, že z léčebné kombinace FCR mají výrazně větší prospěch pacienti s mutovaným stavem genů pro těžké řetězce imunoglobulinů (IGHV), kde křivka OS dosahuje náznaku dlouhodobé stabilizace (plateau) u více než 80% pacientů, zatímco pro nemocné s nemutovaným stavem IGHV je tato léčba významně méně účinná. Také je nutné zmínit, že 26% pacientů léčených FCR nedokončilo plánovanou léčbu a u téměř poloviny nemocných byla intenzity terapie redukována o více než 10%. Infekce se vyskytly u 25% léčené populace, jejich častější výskyt byl pozorován u nemocných starších 65 let. Také výskyt sekundárních nádorů (13,1%) spojený s kombinací FCR není zanedbatelný.

proLékaře.cz | 22.11.2026

Ve snaze nabídnout širší skupině pacientů účinnou a přitom méně toxickou léčbu byl v řadě studií testován režim zahrnující bendamustin a rituximab (BR), který byl posléze ve fázi III studie porovnán s FCR (CLL 10). I když celkový počet CR (47 % vs 38 %) a délka PFS (85 % vs 78 % ve 2 letech) hovoří ve prospěch kombinace FCR, při detailnější analýze je patrné, že výhoda této léčby oproti BR je vyhrazena pro pacienty mladšího věku s nemutovaným stavem IGHV. Na druhé straně pacienti staršího věku (nad 65 let) a nemocní s mutovaným stavem IGHV dosahují stejných výsledků jak při použití FCR, tak i BR, který má však nižší toxicitu (neutropenie 56,8 % vs 81,7 %; infekce 26,5 % vs 47,4 %) ve srovnání s fludarabinovým režimem.

Nicméně i nežádoucí účinky terapie BR jsou limitujícím faktorem pro jeho použití u starších a komorbidních nemocných s CLL. U této skupiny pacientů prokázalo velmi dobré výsledky spojení anti-CD20 protilátky nové generace s konvenčním alkylačním cytostatikem (obinutuzumab a chlorambucil, GC). Data fáze III studie (CLL 11) potvrdila vyšší účinnost GC oproti léčbě rituximabem a chlorambucilem, a to v parametrech dosažení CR (22,3 % vs 7,3 %) a délky PFS (26,7 vs 16,3 měsíce) při podobném výskytu a tíži infekčních komplikací u obou léčebných možností.

Všechny zmíněné režimy imunochemoterapie (FCR, BR, GC) však mají značně omezenou účinnost u nemocných, jejichž nádorové buňky nesou ve svém genomu deleci 17p- či mutaci genu TP53. Zhruba 5 – 10 % nově diagnostikovaných nemocných s CLL má monoalelickou deleci 17p- , druhá alela genu TP53 bývá mutovaná a nefunkční. Dalších téměř 5 % jedinců má gen TP53 mutovaný, a to bez strukturálních změn oblasti 17p. Navíc je nutné poznamenat, že u 25 % nemocných v počátečních stádiích onemocnění, kteří nejsou léčeni, dochází během 5 let sledování k evoluci leukemického klonu a zhruba 1/3 nově zjištěných genetických změn ovlivňuje dráhu TP53 (17p-, 11q-). Nemocné se změnami 17p-/TP53 můžeme označit jako velmi rizikové (ultra-high-risk) s výrazně omezenou citlivostí k imunochemoterapii, resp. krátkým mediánem do opětovné progrese onemocnění (obvykle kratší než 1 rok). U těchto nemocných je v současné době indikována terapie inhibitory přenosu signálu z B-buněčného receptoru (BCR) – ibrutinibem (blokátor Brutonovy tyrosinkinázy) a idelalisibem (blokátor p 110 delta izoformy fosfatidylinositol 3-kinázy) v kombinaci s rituximabem. Fáze II studií totiž prokázaly vysoce příznivý profil účinnosti jak ibrutinibu, tak idelalisibu v primoléčbě nemocných s CLL a 17p-/mutací TP53, s vysokým počtem léčebných odpovědí a dlouhým intervalem PFS, jehož mediánu zatím nebylo dosaženo. Nicméně malé procento CR a klesající charakter křivky PFS naznačují, že – zejména pro mladší nemocné - nebude ani tato léčba dostatečnou zárukou dlouhodobého přežití. Naději na zlepšení prognózy či dokonce trvalé vyléčení stále přináší jen alogenní transplantace krvetvorných buněk od HLA-shodného dárce. Alternativním řešením v budoucnosti může být použití nových léků a jejich kombinací či terapie T-lymfocyty namířená proti antigennímu receptoru CD19.

Jak je z výše uvedeného textu patrné, většina nemocných s CLL po iniciální léčbě relabuje a dostává se do fáze aktivního onemocnění, vyžadujícího započetí další linie terapie. Relapsy stran doby vzniku a také jejich závažnosti (rizika) můžeme obecně dělit na časné a pozdní. V obou případech je nutné před započetím další linie léčby vyšetřit genetický profil nádorových buněk (cytogenetika, fluorescenční in situ hybridizace, stanovení mutací genů TP53, ATM, SF3B1, BIRC3, NOTCH1) a strategii léčby upravit zejména dle přítomnosti 17p-/mutace TP53. Časný relaps choroby po úvodní terapii založené na fludarabinu (trvání remise kratší než 3 roky) byl do nedávné minulosti spojen s velmi špatnou prognózou a krátkým OS (medián 2 roky) bez ohledu na výběr následného typu a intenzity imunochemoterapie. Jen alogenní transplantace dosahovala v dlouhodobé perspektivě povzbudivějších výsledků, nicméně možnost použití této léčebné metody zůstává omezena na úzký okruh mladších nemocných. Naději na zlepšení prognózy přinesly nové léky (inhibitory BCR signalizace – ibrutinib, idelalisib; bcl-2 antagonisté/BH3 mimetika – venetoclax; nové generace monoklonálních protilátek, buněčná terapie) a zejména jejich podání v kombinacích (např. ibrutinib + benadmustin + rituximab; venetoclax + benadamustin + rituximab, venetoclax + obinutuzumab). I přes nové léčebné možnosti zůstávají nemocní s časným relapsem CLL jednou s nejrizikovějších kohort nemocných s vysoce nepříznivou prognózou. Na druhé straně nemocní s dlouhodobě trvající remisí po iniciální léčbě (trvání delší než 3 roky) bez nových genetických změn mají většinou příznivou prognózu i při opakování totožné léčby, kterou již absolvovali. I pro tuto skupinu nemocných mohou nové léky přinést další zlepšení léčebné odpovědi a doby do opětovného relapsu a progrese choroby. Samostatnou kapitolu s nutností specifického terapeutického algoritmu tvoří nemocní s transformací CLL v agresivní lymfoidní neoplázii (Richterův syndrom). Léčebné výsledky i prognóza zde zůstávají velmi špatné i v éře nových protinádorových léčiv.

Závěrem můžeme konstatovat, že exploze poznatků translačního výzkumu u CLL umožnila zařadit do rutinní léčebné praxe nové skupiny léků, které výrazně

proLékaře.cz | 22.11.2026

rozšiřují a zlepšují naše terapeutické možnosti ve všech věkových skupinách nemocných.

Podpořeno grantem MZ ČR VES16-32339A a projektem IGA_LF_2016_001.

2959. SOUČASNÉ MOŽNOSTI A NOVÉ PERSPEKTIVY V LÉČBĚ DIFUZNÍHO B-VELKOBUNĚČNÉHO LYMFOMU

Trněný M. (*I. interní klinika, VFN a 1.LF UK, Praha*)

Difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL) je nejčastějším podtypem Non-Hodgkinova lymfomu (NHL), v České republice tvoří zhruba 40% všech lymfomů (Trneny, Vasova et al. 2007). Od počátku klasifikace založené na morfologickém a imunohistochemickém vyšetření bylo zřejmé, že se jedná o heterogenní skupinu onemocnění, což je stále potvrzováno dalšími poznatky, založenými zejména na molekulárně biologickém vyšetření genomu. Genový expresní profil (GEP) definuje dva podtypy – ABC a GCB (Alizadeh, Eisen et al. 2000), které mají odlišnou patogenezu (cell of origin, COO) a v řadě prací také odlišnou prognózu (Lenz, Wright et al. 2007, Molina, Canioni et al. 2014). Použití imunohistochemické diskriminace, nejčastěji stále algoritmus Hansové, vede však k různým výsledkům. Hypotéza o rozdílnosti výsledků léčby u těchto dvou podtypů byla zpochybněna některými současnými studiemi (Cunningham, Hawkes et al. 2013, Davies, Caddy et al. 2015, Pfreundschuh 2015). Existují však práce, které předběžně naznačují rozdílný efekt cílené terapie rozdílných podtypů lymfomů (Vitolo, Chiappella et al. 2014, Nowakowski, LaPlant et al. 2015, Wilson, Young et al. 2015). Kromě rozdílů v COO však je však objevována celá řada mutací a molekulárně biologických změn, které definují další podskupiny. Mezi nejvíce diskutované patří tzv. "double-hit" (DH) nebo "double-expression" (DE) DLBCL spočívající v translokacích postihujících gen pro bcl-2 či myc, nebo v jejich overexpresi (Aukema, Siebert et al. 2011, Green, Young et al. 2012). Z klinického pohledu zůstává pro stanovení prognózy nemocných nejvýznamnějším mezinárodní prognostický index (IPI)(Shipp, Harrington et al. 1993). Léčba je v současnosti založena na imunochemoterapii - rituximab v kombinaci režimem CHOP. Tento režim je základem léčebné strategie pro všechny skupiny nemocných, i když existuje řada variací podle rizika, věku, časné léčebné odpovědi, ale žádná z těchto variací není obecně akceptována. Přestože R-CHOP je používán již téměř 15 let, stále existují otázky týkající se jeho optimálního využití, zejména z s ohledem rozdílnou farmakokinetiku rituximabu u mužů a žen a z toho vyplývající možný benefit vyššího a delšího dávkování u mužů (Pfreundschuh, Müller et al. 2014, Pfreundschuh, Poeschel et al. 2014, Jaeger, Trneny et al. 2015). Přes tuto výhradu je standardním režimem pro mladší nemocné s nízkým a středně nízkým rizikem dle IPI (L a LI IPI) R-CHOP 21 (Pfreundschuh, Trumper et al. 2006). U starších nemocných je standardem R-CHOP 21, žádná z randomizovaných studií neprokázala, že zkrácení cyklu na 14 dní přináší signifikantní benefit (Cunningham, Hawkes et al. 2013, Delarue, Tilly et al. 2013). U nemocných starších 80 let dochází u velké většiny nemocných k redukci dávky chemoterapie, používané jsou například režimy R-miniCHOP (Peyrade, Jardin et al. 2011) nebo další redukce či substituce a signifikantně stoupá počet nemocných, kteří dostávají pouze paliativní chemoterapii (R-COP) nebo pouze symptomatickou podpůrnou léčbu. Věk sám však nemůže být kritériem k redukci terapie, nemocní schopní léčby antracykliny ve věku mezi 80–85 lety profitují z R-CHOP ve srovnání s R-miniCHOP (Trneny, Janikova et al 2016). Rovněž nemocní, kteří se "nekvalifikují" k terapii antracykliny a dostávají redukovanou chemoterapii (například COP) stále profitují z přidání rituximabu (Trneny, Janikova et al. 2016). Největší různorodost v terapii je u mladších nemocných s vyšším rizikem dle IPI. Terapie R-CHOP 21 je stále standardem, přestože je obecně považována za suboptimální. R-CHOP 14 se neukázal jako signifikantně lepší než CHOP21 – ani pro mladší nemocné, nebo pro nemocné s vyšším IPI (Cunningham, Smith et al. 2011, Vidal, Shpilberg et al. 2016). Existuje řada variant chemoterapií přidávaných k rituximabu: ACVBP (Recher, Coiffier et al. 2011), CHOEP (Pfreundschuh, Lorenz et al. 2001), EPOCH (Wilson, Dunleavy et al. 2008), MegaCHOP (Pytlik, Belada et al. 2015), (Vitolo, Chiappella et al. 2011). Jen výjimečně bylo provedeno přímé srovnání s režimem R-CHOP (Recher, Coiffier et al. 2011, Molina, Canioni et al. 2014), u některých dalších je hodnocení významu samotného imunochemoterapeutického režimu komplikováno skutečností, že byla použita i vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací (ASCT). Význam vysokodávkované terapie jako součásti léčby první linie nepřineslo v éře rituximabu signifikantní výhodu nad kontrolní standardní terapií jak ukázala německá skupina (R-CHOEP vs R-MegaCHOEP s podporou ASCT)(Schmitz, Nickelsen et al. 2012), stejně tomu bylo i v případě francouzské studie (R-CHOP vs R-CEEP + HDMTX/Ara-C + ASCT) (Milpied, Legouill et al. 2010). Naproti tomu studie italská (R-CHOP nebo R-MegaCHOP s randomizací mezi ASCT a ramenem bez ASCT) naznačovala benefit ASCT (Vitolo, Chiappella et al. 2012), stejně jako studie americká (CHOP+/- R +/-ASCT)(Stiff, Unger et al.

proLékaře.cz | 22.11.2026

2013), která však je problematicky hodnotitelná, neboť velká část nemocných nebyla léčena rituximabem. Obecně se zdá, napříč studiemi, že doba do progrese (PFS) se u skupiny nemocných léčených ASCT pohybuje kolem 70% ve 3 resp. v 5 letech a o tom, zda studie je pozitivní či ne, rozhoduje výsledek kontrolního ramene. Intenzifikovaná terapie ať jde o HyperCVAD/HDMTX-AraC, CHOEP či další, případně s ASCT se používá u tzv. double hit lymfomů (Petrich, Gandhi et al. 2014, Howlett, Snedecor et al. 2015). Udržovací terapie u DLBCL zatím neslibuje zlepšení PFS ani při použití rituximabu v 1.linii či relapsu (Habermann, Weller et al. 2006, Gisselbrecht, Schmitz et al. 2012) nebo jinými léky jako je enzastaurin (Crump, Leppä et al. 2013). Výjimkou by mohl být rituximab u mužů (Jaeger, Trneny et al. 2015, Witzens-Harig, Benner et al. 2015). Čeká se na výsledky studie REMARC s udržovací terapií lenalidomidem. Radioterapie ustupuje obecně do pozadí, obzvláště při využití PET hodnocení, jsou zprávy o jejím významu při léčbě double hit lymfomů (Dabaja, Tzankov et al. 2013), nicméně tato analýza nebyla dosud publikována časopisecky.

Významným prognostickým faktorem je odpověď na léčbu. V současné době je založená na hodnocení PET (Cheson, Fisher et al. 2014). Nemocní s dosažením PET negativity (kompletní remise) na konci léčby mají signifikantně lepší prognózu než nemocní s PET pozitivitou (parciální remise a méně). Otázka, zda lze využít PET k úpravě terapie při časném hodnocení v průběhu léčby je otevřená. Nemocní s PET negativitou mají opět velmi dobrou prognózu, nemocní s PET pozitivitou v řadě studií prognózu horší, ale v řadě prospektivních studií se intenzifikací léčby nepodařilo zlepšit jejich osud (Moskowitz, Schöder et al. 2010, Duehrsen, Hüttmann et al. 2014).

S nadsázkou lze říci, že DLBCL je onemocnění s jedním léčebným pokusem. Výsledky léčby relapsů jsou limitovány, obzvláště v případě časných relapsů. U mladších nemocných je základem použití režimu založeného na platinovém cytostatiku (DHAP, ESHAP, ICE, GDP) s následnou ASCT (Gisselbrecht, Glass et al. 2010, Crump, Kuruvilla et al. 2014). U starších nemocných je možné použít rekudované dávky výše zmíněných režimů, režimy založené na oxaliplatině (Mounier, El Gnaoui et al. 2013), samotný gemcitabin, případně s kortikoidy. Ze „starších" chemoterapeutických léků, byť (zatím) nemají úhradu, se používají zejména pixantron (Pettengell, Coiffier et al. 2012) a bendamustin (Ohmachi, Niitsu et al. 2013). Použití rituximabu v léčbě relapsů nebylo formálně testováno na populaci dříve předléčené rituximabem, ale na základě zlepšení výsledků při jeho použití v relapsu u rituximabem nepředléčených nemocných (Vellenga, van Putten et al. 2008) a synergismu s chemoterapií in vitro je rituximab považován za standardní součást léčby.

Z nových léků, které se testují v léčbě DLBCL lze zmínit přidání bortezomibu, kde se však z prvních dat zdá, že nepřinese zlepšení PFS ani ve skupině ABC lymfomů (Davies, Caddy et al. 2015, Leonard, Kolibaba et al. 2015). V roce 2016 se čekají výsledky randomizované studie CHOP s obinutuzumabem vs rituximabem (studie Goya), výsledky již zmíněné studie s udržovacím lenalidomidem (Remarc). Ukončen byl nábor do studie s nonGC DLBCL srovnávající CHOP s inhibitorem Brutonovy kinázy ibrutinibem či bez něj (Phoenix), probíhá nábor do studie srovnávající CHOP s lenalidomidem či bez něj (Robust). Testuje se použití léku blokujícího antiapoptotický protein bcl2 venetoclax (ABT-199) spolu s CHOP (studie Cavalli), použití antiCD79b protilátky konjugované s auristatinem. Slibné jsou výsledky s ovlivněním epigenetických mechanismů, např. inhibice EZH2, testuje se i požití hypometylačních látek azacytidinu a dalších. Kromě cíleného působení na lymfomovou buňku jsou testovány přístupy ovlivňující interakci lymfomu s mikroprostředím a imunitním systémem. Sem v poslední době patří zejména inhibitory tlumivých drah PD1-PDL1/2 a CTLA-4 (nivolumab, ipilimumab) (Lesokhin, Ansell et al. 2014), využití tzv BITE protilátek (blinatumomab) (Viardot, Goebeler et al. 2014) a využití CAR (chimeric antigen receptor) modifikovaných T lymfocytů (Kochenderfer, Dudley et al. 2015).

2958. SOUČASNÉ MOŽNOSTI TERAPIE HODGKINOVA LYMFOMU

Procházka V., Lukášová M. Papajík T. (***Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN, Olomouc***)

Hodgkinův lymfom (HL) představuje s incidencí 2-3 případy na 100.000 obyvatel a rok nejčastější nádorové onemocnění adolescentů a mladých dospělých. Je právem považován za symbol úspěchu v léčbě hematologických malignit. Současnými protokoly chemoterapie v kombinaci s lokalizovanou radioterapií lze vyléčit drtivou většinu nemocných s limitovaným stádiem nemoci a až 70-80 % pacientů s pokročilou chorobou.

Současný koncept terapie pacientů s HL je postaven na riziku uzpůsobené terapii za použití režimu ABVD (časná stádia), případně pomocí intenzivní terapie BEACOPPesc (střední a pokročilá stádia). Přes nepopiratelné výsledky je stávající terapie u řady pacientů spojena s akutní (hematologickou a infekční) a nezanedbatelnou pozdní toxicitou. Současná úvodní terapie HL

proLékaře.cz | 22.11.2026

je proto vedena snahou o maximální léčebný výsledek za cenu co nejmenších následků léčby. Objevují se proto pokusy o změnu terapeutického paradigmatu úvodní terapie prostřednictvím de-eskalace (případně zkrácení) léčby, vysazení (redukce) radioterapie, případně nasazení inovativních léků biologické povahy.

V úvodní terapii limitovaného stádia HL dominuje snaha redukovat, případně vynechat radioterapii (RT), případně snížit počet cyklů chemoterapie ABVD. Standardní terapie časných stádií HL se nyní opírá o podání 2 cyklů ABVD a radioterapii postižení lokality (involved field, IF) v dávce 20Gy. Vynechání RT po chemoterapii (Radford, NEJM 2015) v této populaci bohužel vede k horšímu přežití bez známek lymfomu ve 3 letech (90,8 % vs 94,6%). Nadějí, jak omezit pozdní následky léčby je zmenšení ozařovaného pole na oblast postiženého místa (involved site). Tento postup však zatím čeká na ověření v klinických studiích. V případě nemocných středního stadia HL je s úspěchem používána kombinace 2 cyklů BEACOPPesc a 2 cyklů ABVD s následnou RT IF v dávce 30 Gy, která byla shledána účinnější než podání 4 cyklů ABVD (studie HD14). Recentně probíhající studie HD10 odborných skupin EORTC/LYSA/FIL testovala koncept nahrazení režimu BEACOPPesc režimem ABVD a neprovedením RT u PET negativních případů. I v tomto případě se ukazuje, že nemocní středního stadia neprofitují z redukce léčby.

Nemocní s pokročilým HL jsou populací nejvíce zatíženou toxicitou intenzivní léčby. Současný léčebný standard 6 cyklů režimu BEACOPPesc. představuje průsečík efektivity a smysluplné akceptovatelné toxicity. Cestou jak redukovat zátěž nemocných cytostatiky při zachování účinnosti režimu je použití cílené anti-CD30 terapie brentuximab-vedotinem (Br). Byly testovány dvě varianty „imunochemoterapie“ na bázi BEACOPP: první s akronymem BrECAPP vznikla vynecháním vinkristinu a bleomycinu a druhá – BrECADD, kromě vynechání výše uvedených cytostatik přidal náhradu prokarbazinu za dakarbazin a záměnu prednisonu za dexamethason. Celkem bylo dosaženo 88 % (BrECADD) a 86 % kompletních remisí (BrECAPP), což se projevilo v příznivém podílu nemocných bez progrese lymfomu v 18-měsících (89 % u BrECADD a 93 % u BrECAPP). Celkově byla pozorována vyšší hematologická a orgánová toxicita u režimu BrECAPP, což režim BrECADD nominovalo jako režim pro budoucí randomizovanou studii oproti standardu BEACOPP.

U nemocných s relabovaným nebo refrakterním HL (R/R HL) je standardem podání záchranné (salvage) chemoterapie, nejčastěji pomocí platinového nebo gemcitabinového režimu a provedení autologní transplantace krvetvorných buněk (ASCT). Zlepšení výsledků léčby R/R HL se odvíjí od zlepšení účinnosti salvage terapie. Jako velmi efektivní se jeví kombinace Br s cytostatikem bendamustinem. Tato kombinace dosahuje 74 % kompletních remisí a celkem 93 % nemocných na léčbu odpovídá. Drtivá většina pacientů (93 %) byla schopna nasbírat dostatečný štěp krvetvorných buněk. Další možností je kombinace Br s klasickým platinovým záchranným režimem ESHAP (BRESHAP). Pilotní data ukazují, že procento KR přesahuje 90 %. Klíčovým průlomem v terapii R/R HL je možnost využít molekulu Br jako post-transplantační udržovací terapii. Tento postup byl testován v prospektivní, placebem kontrolované studii (AETHERA) Nemocní léčení udržovací terapií Br dosáhli téměř o 20 % lepší 3-leté přežití bez progrese, než nemocní v rameni s placebem (61 % vs 43 %). Tento poznatek nominuje podání Br v této indikaci jako standardní postup u všech nemocných v riziku selhání léčby po ASCT. Zásadním průlomem v terapii rezistentních forem R/R HL je aplikace molekul obnovujících protinádorové T-lymfocytární funkce pacienta - tzv „immune checkpoint inhibitors“. Příkladem je molekula nivolumab - blokátor dráhy programované buněčné smrti (programmed death, PD), který u těžce předléčených nemocných dosahuje až 87 % léčebných odpovědí (Ansell AM, NEJM 2015). Nadějí je také kombinace Br a preparátu ipilimumabu. Jedná se o monoklonální protilátku proti CTLA-4 (s T-cytotoxickými lymfocyty asociovaný protein 4). Ipilimumab má potenciál obnovit cytotoxickou reakci organismu na nádor. Pilotní data ukazují dobrou toleranci kombinace bez dosažené maximální tolerovatelné dávky a velmi dobrou efektivitu s 67 % celkových a 42 % kompletních remisí.

Terapie HL prodělává v posledních letech dynamické změny. Snaha o redukci zátěže u nemocných s příznivou prognózou pravděpodobně povede k další úpravě dávek chemoterapie a radioterapie. Nástup nových cílených molekul umožňuje rozvinout koncept imuno-chemoterapie, který má potenciál redukovat chemoterapii i u pokročilých forem onemocnění. Obnovení imunitního dozoru pomocí „immune check-point inhibitors“ pak přináší novou naději i pro rezistentní případy nemoci a hypoteticky otevírá i možnost léčby bez podání cytostatik. Aplikace nových léčebných postupů však klade nároky na revalidaci současných prediktivních nástrojů tak, abychom byli schopni identifikovat kandidáty těchto nových léčebných postupů.

Podpořeno granty: IGA_LF_2016_001 a Takeda IISR-2015-101289.