

Cílená terapie lymfomu z pláštových buněk

Targeted treatment approaches for mantle cell lymphoma

Hrušková A.¹, Klener P.², Obr A.¹

¹ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN: Lymfom z pláštových buněk (MCL) je méně častým zástupcem skupiny ne Hodgkinových lymfomů. Dlouhodobě byl považován u většiny pacientů za nevyléčitelné onemocnění. I přes zavedené prognostické indexy a hlubší poznání biologie tohoto lymfomu byla do nedávné doby volba terapie nezávislá na prognostických a prediktivních faktorech choroby. Inovativním přístupem je využití léků ze skupiny inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) v první linii léčby. A to buď v kombinaci s chemoterapií, nebo další cílenou léčbou. U relabovaných pacientů po selhání kovalentních BTKi máme nově k dispozici terapii T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T), nebo nekovalentní BTKi. S těmito pokroky v predikci prognózy i v léčbě je u řady pacientů možné dosáhnout dlouhodobé remise onemocnění. V této práci popisujeme aktuální léčebné možnosti u pacientů s MCL s využitím moderní cílené terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA: lymfom z pláštových buněk – inhibitory BTK – CAR-T terapie

SUMMARY: Mantle cell lymphoma (MCL) is a relatively rare subtype of non-Hodgkin lymphoma. For many years, it was considered an incurable disease for the majority of patients. Despite the establishment of validated prognostic indices and an improved understanding of the disease biology, treatment selection has until recently remained largely independent of prognostic and predictive disease factors. An innovative approach now involves the use of Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi) in the first-line setting, either in combination with chemotherapy or with other targeted agents. In relapsed patients after failure of covalent BTKi therapy, novel options have emerged, including chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy and non-covalent BTKi. With these advances in both prognostic assessment and therapeutic strategies, long-term remission can now be achieved in a substantial proportion of patients. This review summarizes the current therapeutic landscape of MCL with an emphasis on modern targeted approaches.

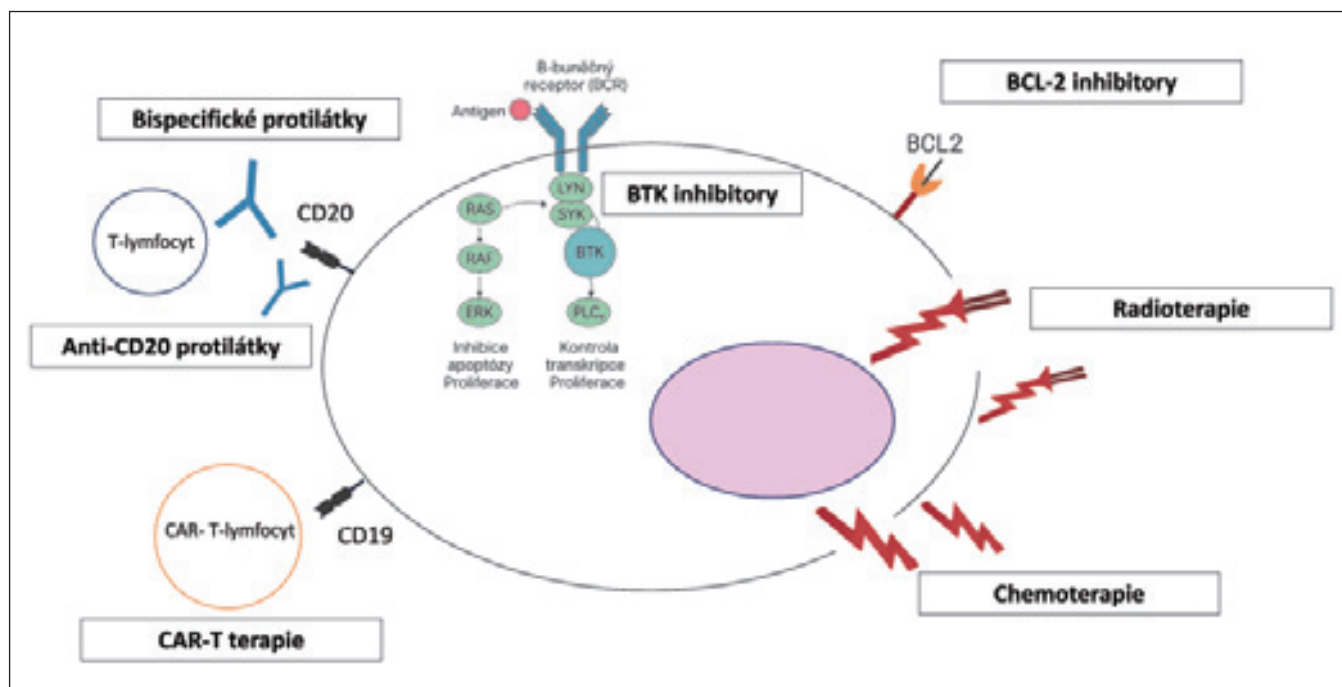
KEY WORDS: mantle cell lymphoma – BTK inhibitors – CAR-T therapy

ÚVOD

Lymfom z pláštových buněk (MCL) tvoří v České republice kolem 5–8 % z nově diagnostikovaných B-buněčných ne Hodgkinových lymfomů (NHL). To odpovídá asi jednomu nově diagnostikovanému pacientovi každý třetí den [1]. Celosvětově je incidence v rozmezí 0,1–1,27/100 000 obyvatel/rok [2]. Medián věku v době diagnózy bývá mezi 65 a 70 lety, téměř dvě třetiny pacientů tvoří muži [3]. Poprvé byla tato klinická jednotka uznána jako samostatná diagnóza v roce 1992 po objevení její patogenetické genetické aberace, translokace t(11;14)(q13;q32) s přestavbou lokusu *BCL1*/genu *CCND1* [4]. To následně vedlo k jejímu zařazení jako samostatné jednotky v Revidované euro-americké klasifi-

kaci lymfoidních neoplázií (REAL) v roce 1994 [5]. Aktuálně poslední WHO klasifikace lymfoproliferativních nemocí z roku 2022 rozeznává tři typy MCL – konvenční MCL (cMCL), leukemický non-nodální typ (nnMCL) a vzácnou *in situ* MCL neoplázií [6]. cMCL představuje asi 90 % všech MCL, ve většině případů s imunohistochemicky (IHC) potvrzenou expresí proteinů cyklinu D1 a SOX 11. Klinicky charakteristický je cMCL nodálním postižením s častým extranodálním šířením, především infiltrací kostní dřeně (53–82 %) a gastrointestinálního traktu (20–60 %) [7]. nnMCL je charakterizován chybějící expresí transkripčního faktoru SOX11 a obvykle indolentním klinickým průběhem. Typicky s leukemizací, hepatosplenomegalii a často minimálním

anebo žádným postižením lymfatických uzlin. Dle dostupných dat z retrospektivních analýz 30–50 % pacientů s nově diagnostikovaným nnMCL nevyžaduje bezprostřední zahájení léčby po stanovení diagnózy a je možné je po nějakou dobu sledovat [8]. Histologicky rozeznáváme 3 morfologické varianty MCL – klasickou, pleomorfní a blastickou [9]. Celkové přežití (OS) pacientů s MCL se až do roku 2000 dlouhodobě pohybovalo v mediánu 3–5 let [10]. Významné zlepšení prognózy těchto pacientů přišlo se zavedením první cílené terapie do léčby MCL – monoklonální protilátky anti-CD20 rituximabu (RTX) [11,12]. Zásadním průlomem nicméně bylo zavedení kombinace vysoce dávkované chemoterapie (CHT) s RTX následované autologní transplan-



Obr. 1. Schématické znázornění MCL buňky a místa působení jednotlivých terapeutických skupin, vč. zjednodušeného mechanismu účinku inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy.

tací krvetvorných buněk (ASCT) a udržovací terapií RTX. To vedlo ke zlepšení OS na více než 10 let [13]. I přes tyto pokroky ale zůstává skupina pacientů, která z intenzivní terapie neprofituje a časně relabuje. Hlubší poznání biologie nádorové buňky MCL spolu s rozvojem cílených léků napříč NHL vedlo k rozšíření terapeutických možností i u pacientů s MCL. Jedná se především o léky ze skupiny inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi), Bcl-2 inhibitorů a buněčné terapie pomocí T-lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T). Schématické znázornění MCL buňky a místa terapeutických cílů, vč. schématu mechanismu účinků BTKi ukazuje obr. 1.

PROGNOSTICKÉ UKAZATELE

Jedním ze základních vyšetření, které je nutné u MCL provést, je IHC vyšetření infiltrovaného materiálu. Ať už lymfatické uzliny, či extranodální tkáň. Z IHC vyšetření je využíván i proliferační index Ki-67, kdy za *cut-off* hodnotu je v evropských zemích považováno $\geq 30\%$. Využití indexu Ki-67 jako prognostického znaku není vhodné z vyšetřované

kostní dřeně z důvodu vysoké proliferační aktivity zdravé krvetvorby a obtížnějšímu odlišení jednotlivých nádorových buněk a pozadí oproti infiltrované solidní tkáni [14]. Vysoký proliferační index a morfologické varianty blastická a pleomorfní jsou spojeny s horším přežitím, což bylo detailně popsáno v práci Hoster et al. u pacientů ze studií *European MCL Network Younger* a *European MCL Network Elderly*. Proliferační index Ki-67 $\geq 30\%$ významně snížil 5leté OS (75 vs. 41 %; $p < 0,001$). Pacienti s blastickou či pleomorfní variantou MCL dosahovali nižšího 5letého OS 35 % (HR 2,35; $p < 0,001$) vs. 65 % u pacientů s klasickou variantou MCL [15]. Zavedený prognostický ukazatel u MCL je prognostický index Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI), který obsahuje věk pacienta, hodnotu výkonnostního stavu dle škály ECOG, hodnotu laktát-dehydrogenázy a počet leukocytů. Tento index rozděluje pacienty do tří prognosticky rozdílných skupin [16]. Pokud známe i hodnotu Ki-67, pak můžeme využít index MIPI-c, kdy v případech Ki-67 $\geq 30\%$ připočteme k in-

dexu MIPI hodnotu 1. Tím získáme čtyři prognosticky odlišné skupiny [15,17]. Rozdíl v přežití pacientů dle uvedených prognostických indexů v jednotlivých skupinách je uveden v tab. 1. Pomocí cytogenetického vyšetření, vč. fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH), identifikujeme pacienty s abnormálním karyotypem. Negativní prognostický význam nesou především delece krátkého raménka chromozomu 17 (17p) s oblastí pro tumor-supresorový gen *TP53* a delece krátkého raménka chromozomu 9 (9p) obsahující tumor-supresorový gen *CDKN2A* [18,19]. Přítomnost tří a více cytogenetických změn je u MCL označována za komplexní karyotyp (KK) [20]. Díky rozvoji metod sekvenování nové generace (NGS) došlo k popisu nejvýznamnějších somatických mutací u MCL. Mezi nejčastěji mutované geny v metaanalýze Hill et al. patřily geny *ATM* (43,5 %), *TP53* (26,8 %) a *CDKN2A* (23,9 %) [21]. Význam mutací v genu *TP53* popsali Eskelund et al. v analýze studie *European MCL Network Younger*, kdy pacienti s mutacemi v genu *TP53* dosahovali kratšího OS

i kratšího přežití bez progresu (PFS). Medián OS činil 1,8 roku pro pacienty s mutací *TP53* vs. nedosažen u pacientů bez mutace ($p < 0,0001$), medián PFS 0,9 vs. 10,2 roku ($p < 0,0001$) [22]. Pacienti s KK podobně jako pacienti s aberacemi genu *TP53* neodpovídají optimálně na standardní intenzivní imunochemoterapii (ICHT), vč. ASCT [23,24]. Stanovení mutace v genu *TP53* je doporučeno vyšetřit v době diagnózy a při potřebě další linie terapie [25]. V případě nedostupnosti mutační analýzy je možné využít IHC exprese proteinu p53, kdy je za *cut-off* hodnotu považována exprese $> 50 \%$ [26]. Tato hodnota koreluje s vyšší akumulací proteinu p53 v jádře nádorové buňky, která je nejčastěji způsobena právě některou z mutací v genu *TP53* [27].

LÉČBA PRVNÍ LINIE MCL

Většina pacientů má v době diagnózy klinicky pokročilé onemocnění (stádium dle Ann Arbor III–IV), a je tak bezprostředně indikována k zahájení systémové léčby. O volbě terapeutického režimu rozhoduje především kondice pacienta a přítomnost rizikových faktorů, z nichž nejzásadnější roli hrají morfologická varianta, index Ki-67 a genetické aberace v genu *TP53*. Pacienti s limitovaným onemocněním nebo někteří pacienti ze skupiny nnMCL mohou být iniciálně sledováni (strategie „*watch and wait*“). To potvrzují i retrospektivně hodnocená data Kumar et al., která prokázala, že observace je možná až u 20 % pacientů s nově diagnostikovaným MCL. Medián doby do zahájení léčby v této studii činil 23 měsíců (95 % CI 17–28). Při mediánu sledování 3,7 roku byl medián OS ve skupině sledovaných 11,4 vs. 9,4 roku ve skupině bezprostředně léčených [28]. Nicméně v analýze přežití nebyl významný rozdíl, pokud se hodnotil čas od zahájení léčby, a ne od data stanovení diagnózy, což naznačuje bezpečnost tohoto přístupu.

Léčba limitovaných stádií

Dle aktuálních doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (KLS), Evropské hematologické asociace a Evropské pra-

Tab. 1. Prognostické indexy MIPI, MIPI-c.

Vybrané prognostické ukazatele u MCL

MIPI (2008)	n	medián OS při mediánu sledování 32 m
nízké riziko ($< 5,7$)	180	NR
střední riziko ($5,7-6,1$)	145	51 m
vysoké riziko ($> 6,2$)	84	29 m

MIPI validace (2014)	n	5leté OS
nízké riziko ($< 5,7$)	318	83 %
střední riziko ($5,7-6,1$)	307	63 %
vysoké riziko ($> 6,2$)	333	34 %

c-MIPI (2016)	n	5leté OS
nízké riziko	271	85 %
nižší střední riziko	259	72 %
vyšší střední riziko	156	43 %
vysoké riziko	68	17 %

c-MIPI – kombinovaný mezinárodní prognostický index pro lymfom z pláštových buněk (zahrnující proliferační index Ki-67 $\geq 30 \%$); m – měsíce; MIPI – mezinárodní prognostický index pro lymfom z pláštových buněk; n – počet pacientů; NR – nedosaženo; OS – celkové přežití

covní skupiny pro MCL (EMCLN) lze využít radioterapii (*involved site*, 24–36 Gy) jako iniciální terapii u pacientů s klinickým stádiem I/II dle Ann Arbor při chybění dalších rizikových faktorů (např. vysoký index Ki-67, morfologická varianta blastická či pleomorfní nebo mutace v genu *TP53*). Radioterapie může být použita samostatně, nebo v kombinaci s RTX [1,14]. V multicentrické retrospektivní studii mezinárodní skupiny pro radiační onkologii u lymfomů (ILROG) bylo zařazeno celkem 179 pacientů klinického stádia I+II dle Ann Arbor. Při mediánu sledování 60 měsíců dosáhli pacienti léčení pouze radioterapií OS v 5 a 10 letech 84 %, resp. 74 % a PFS v 5 a 10 letech 66 %, resp. 31 %. V multivariační analýze nebyl statisticky významný rozdíl v PFS ani OS mezi pacienty léčenými pouze radioterapií, pouze ICHT nebo oběma modalitami dohromady. Za statisticky významné faktory pro kratší PFS se prokázaly nádorový *bulk* > 5 cm (*hazard ratio* [HR] = 2,29; $p = 0,032$), věk nad 60 let (HR = 1,04; $p = 0,002$) a klinické stádium II (HR = 1,83; $p = 0,029$) [29].

Léčba pokročilých stádií

Klíčovým rozhodovacím faktorem při volbě systémové terapie je zohlednění věku a kondice pacienta. Podle nich dělíme pacienty na ty, kteří mohou podstoupit intenzivní terapii, ty, kteří nemohou podstoupit intenzivní terapii, a na pacienty primárně léčené pouze symptomaticky. Absolutní věková hranice pro intenzivní léčbu neexistuje, ale v některých doporučeních a pro řadu klinických hodnocení se jako hraniční udává věk 65 let [25]. Pro pacienty schopné podstoupit intenzivní terapii byla až do nedávna za standard léčby považována vysoce dávkovaná ICHT založená na RTX, antracyclinech a cytosin-arabinosidu (AraC). Při dosažení léčebné odpovědi (kompletní nebo parciální remise) pacienti dále absolvovali ASCT a udržovací terapii RTX. V České republice se dle platných doporučení nejvíce využívá režim dle protokolu EMCLN pro mladší pacienty sestávající z alternace režimů R-CHOP (RTX, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) a R-DHAP (RTX, dexamethason, AraC, cisplatin),

Tab. 2. Vybrané výsledky studie TRIANGLE.**Výsledky studie TRIANGLE k 10/2024, mFU = 53 měsíců**

	Rameno		
	A	A + I	I
počet pacientů	288	292	290
3leté FFS	75 %	86 %	85 %
3leté OS	85 %	90 %	91 %

Výsledky studie TRIANGLE k 5/2024, mFU = 31 měsíců

3leté PFS	73 %	88 %	87 %
3leté cTF	21,9 %	6 %	10,8 %

cTF – kumulativní incidence selhání léčby; FFS – přežití bez selhání léčby; mFU – medián doby sledování; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progresu

Ramena: A – pacienti léčení bez ibrutinibu, kteří absolvovali autologní transplantaci krvetočivých buněk; A + I – pacienti léčení vč. ibrutinibu, kteří absolvovali autologní transplantaci krvetočivých buněk; I – pacienti léčení vč. ibrutinibu, u nichž nebyla provedena autologní transplantace krvetočivých buněk

event. R-CHOP/R-DHAox s nahrazením cisplatinou oxaliplatinou, nebo režimu dle Nordického protokolu s alternací vysokých dávek režimu R-CHOP (R-maxi-CHOP) a vysokých dávek AraC v kombinaci s RTX [13,30]. Mezi další možnosti intenzivní ICHT v první linii patří režim HyperCVAD-HD MTX/Ara-C, který využívá stejných cytostatik jako režim předchozí, navíc s přidáním vysokých dávek metotrexátu (MTX) [31]. Udržovací terapie RTX je podávána při dosažení remise po indukční terapii každé 2–3 měsíce po dobu 2–3 let (jednotlivá doporučení se v délce podání a frekvenci liší) [32–34]. V České republice se udržovací RTX podává standardně každé 2–3 měsíce po dobu 3 let [1].

Změnu paradigmatu intenzivní ICHT následované ASCT přinesly výsledky studie TRIANGLE publikované v květnu roku 2024. Tato tříramenná randomizovaná studie fáze III, ve které bylo zařazeno 870 pacientů, hodnotila význam ASCT u pacientů, kteří dostávají kovalentní BTKi (cBTKi) ibrutinib (IBR) v kombinaci s ICHT v první linii léčby a následně jako součást udržovací terapie. V kontrolním rameni (rameno A) byli pacienti léčení intenzivní ICHT (režim R-CHOP/R-DHAP) s následnou ASCT. V prvním experimentálním rameni (rameno A+I) byli pacienti léčení rovněž in-

tenzivní ICHT režimem R-CHOP/R-DHAP, navíc ale v rámci režimů R-CHOP dostávali IBR v dávce 560 mg/den po dobu 19 dnů a po provedení ASCT dostávali IBR jako udržovací terapii ve stejné dávce po dobu 2 let. Druhé experimentální rameno (rameno I) sestávalo ze stejné ICHT, s přidáním IBR v cyklech R-CHOP jako v rameni A+I, a stejné udržovací terapii IBR, ale pacienti nepodstoupili ASCT. Ve všech třech ramenech byla možná, nikoli však povinná, tříletá udržovací terapie RTX. Primárním hodnoceným parametrem této studie bylo přežití bez selhání léčby (FFS), které v sobě kombinuje PFS a dosažení stabilní choroby po indukční terapii. Při mediánu sledování 31 měsíců bylo 3leté FFS 72 % pro skupinu léčenou bez IBR s ASCT (rameno A), 88 % u pacientů léčených IBR s ASCT (rameno A+I) a 86 % pro pacienty léčené IBR bez ASCT (rameno I). Lepší výsledky FFS u skupiny léčené IBR, bez ohledu na absolvovanou ASCT, oproti skupině léčené bez IBR s ASCT, byly dosaženy ve všech sledovaných podskupinách (vč. pacientů s rizikovými znaky choroby – exprese p53 > 50 % nebo vysoké riziko dle MIPI-c) [35]. Další výsledky klinického hodnocení TRIANGLE prezentuje tab. 2. V aktualizované analýze této studie prezentované na kongresu Americké hematologické asociace v prosinci

2024 byl potvrzen benefit přidání IBR k indukční ICHT jak na FFS, tak OS. Pacienti, kteří podstoupili ASCT spolu s indukčním a udržovacím IBR (rameno A+I), nedosáhli lepších výsledků než pacienti bez ASCT (rameno I). Nicméně v analýze podskupin byl trend k lepšímu FFS u pacientů s vysokým indexem Ki-67 (> 30 %), vysokou expresí proteinu p53 (> 50 %) a blastickou nebo pleomorfní morfolo- gickou variantou [36]. Proto by u těchto pacientů měla být možnost ASCT zvážena. Udržovací terapii RTX zahájilo v jednotlivých ramenech studie TRIANGLE 67 % (rameno A), 64 % (rameno A+I), resp. 59 % pacientů (rameno I). U všech pacientů, kteří dostali udržovací RTX, ať už samostatně (rameno A), nebo v kombinaci s udržovacím IBR (ramena A+I a I), bylo pozorováno zlepšení PFS [37].

V České republice není IBR v první linii léčby MCL dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, nicméně úhradu lze očekávat v průběhu roku 2026. Dle aktuálních doporučení a výsledků studie TRIANGLE se jedná o preferovanou léčebnou variantu, a to především pro pacienty klinického stádia II–IV, indikované k zahájení terapie a schopné podstoupit intenzivní léčbu.

V případech nemožnosti podat BTKi jako součást terapie 1. linie v kombinaci s ICHT pak stále zůstává doporučena léčba kombinací RTX, vysoce dávkované CHT, následné ASCT a udržovací terapií RTX při dosažení remise [1,14].

Zařazení cBTKi do léčby dosud neléčených pacientů je přínosné i pro pacienty nevhodné k intenzivní terapii. Podkladem pro to se staly výsledky randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvouramenných studií fáze III SHINE (523 pacientů) a ECHO (598 pacientů). V nich byla využita kombinace cBTKi (IBR ve studii SHINE a akalabrutinib neboli AKA ve studii ECHO), RTX a bendamustinu s následnou udržovací terapií RTX a pokračováním terapie cBTKi do progresu onemocnění nebo nepijitelné toxicity [38,39]. Obě studie byly navrženy pro pacienty ve věku 65 let a více, vý-

konnostního skóre dle ECOG 0–1 ve studii SHINE a 0–2 ve studii ECHO. Ve studii SHINE s mediánem sledování 84,7m dosáhli pacienti v experimentálním rameni lepšího mediánu PFS 80,6 měsíce (95 % CI 61,9–nedosaženo [NR]), vs. 52,9 měsíce (95 % CI 43,7–71,0; $p = 0,01$) i vyššího počtu CR 65,5 vs. 57,6 % ($p = 0,06$). V OS mezi rameny nebyl statisticky významný rozdíl (56,8 % v experimentálním rameni vs. 55 % v kontrolním), což bylo dáno především vyšším výskytem nežádoucích účinků (AE) u pacientů léčených IBR. Míra úmrtí na progresi choroby byla ale významně nižší ve skupině léčené IBR, 11,5 vs. 20,6 % [38]. I přes toto zjištění se léčebná kombinace studie SHINE jako standard neprosadila. Ve studii ECHO, s využitím cBTKi 2. generace AKA, byl statisticky významný rozdíl mezi rameny dosažen v PFS, ale opět ne v OS. Při mediánu sledování 49,8 měsíce dosáhli pacienti v rameni s AKA PFS 66,4 měsíce (95 % CI 55,1–NR) vs. 49,6 měsíce (95 % CI, 36,0–64,1; $p = 0,016$). Po vyloučení pacientů zemřelých v důsledku infekce covid-19 nebyl u pacientů léčených v rameni s AKA medián PFS dosažen [39]. Tato léčebná kombinace je v současné době preferovaným režimem pro starší pacienty s nově diagnostikovaným MCL. Podobně jako IBR ani AKA není v této indikaci dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, nicméně úhradu lze očekávat v druhé polovině roku 2026.

Pro nemocné, u nichž není možné podat režim kombinující ICHT a BTKi, je možné využít samostatné ICHT s udržovací RTX. Z ICHT režimů jsou využívány kombinace antracyklinového a AraC režimu pro starší pacienty (protokol R-CHOP/ R-AraC), nebo R-CHOP bez alternace, režimy s bendamustinem (R-B – RTX, bendamustin nebo R-BAC500 – RTX, bendamustin, AraC) nebo režim s bortezomibem (VR-CAP – bortezomib, RTX, cyklofosamid, doxorubicin, prednison) [40–44].

Velká randomizovaná studie fáze II/III ENRICH jako první prokázala přínos režimu RTX-IBR bez CHT ve srovnání s ICHT.

K podobným výsledkům dospěla i menší studie fáze II ALTAMIRA testující účinnost kombinace RTX-AKA. Obě tyto studie zahrnovaly pacienty starší 60 let, nevhodné k ASCT, s ECOG skóre 0–2 (studie ALTAMIRA 0–3). Studie ENRICH (199 pacientů ve fázi II, 397 celkově) byla randomizovaná otevřená dvouramenná studie fáze II/III. Kontrolní rameno této studie obsahovalo pacienty léčené ICHT (buď režimem R-CHOP, nebo R-B – zařazení dle zkoušejícího lékaře, 27 %, resp. 73 %) a experimentální rameno tvořili pacienti dostávající denně IBR v dávce 560 mg a RTX 1× za 21 dnů nebo 28 dnů po dobu 6 cyklů, dle ICHT potenciálně přidělené před randomizací. Při dosažení léčebné odpovědi po dokončení 1. linie pokračovali pacienti v udržovací terapii RTX každé 2 měsíce po dobu 2 let. Pacienti v experimentálním rameni pokračovali v terapii IBR do progresu nemoci nebo nepřijatelné toxicity. V experimentálním rameni s IBR byl zaznamenán vyšší počet kardiologických AE, nicméně úmrtí na kardiální příhodu byla v obou ramenech vyrovnána [45]. Studie ALTAMIRA (81 pacientů) byla jednoramenná otevřená studie fáze II s externí kohortou jako komparátorem, v níž pacienti dostávali AKA v dávce 100 mg 2× denně a RTX 1× za 28 dnů po dobu 6 cyklů. Při dosažení léčebné odpovědi pacienti pokračovali v udržovací terapii RTX každé 2 měsíce po dobu 3 let. Pokračování terapie AKA bylo závislé na dosažení negativy minimální reziduální nemoci (MRD) a rizikových faktorech nemoci (za pacienty s vysokým rizikem byli považováni pacienti s *TP53* mutací anebo blastickou variantou MCL). Pacienti nízké rizikové, kteří dosáhli MRD negativy, přerušili terapii AKA po minimálně 13 měsících léčby. Pacienti MRD pozitivní nebo vysoce rizikové pokračovali v léčbě AKA do progresu nemoci nebo nepřijatelné toxicity. U pacientů s hodnotitelnou MRD dosáhlo MRD negativy po 1 roce 59 %. Další výsledky této studie budou prezentovány v budoucnu [46].

Obě výše uvedené studie u pacientů nevhodných k intenzivní terapii prokázaly

benefit nechemoterapeutické kombinace BTKi a RTX, zejména u méně rizikových nemocných (nízké a střední riziko dle MIPI, $Ki-67 < 30$ %). Pacienti s vyšším rizikem dle MIPI, vysokým proliferčním indexem nebo jinou než klasickou variantou MCL by měli být léčeni pomocí kombinace ICHT + BTKi + udržovací terapie RTX [45].

Léčebná kombinace RTX-IBR zatím není v Evropě schválena (a nemá tudíž ani úhradu). Cílovou skupinou pro tuto terapii v nastupující éře standardního využívání BTKi v léčbě 1. linie budou logicky starší či komorbidní pacienti, kteří nejsou únosní žádné (ani redukované) CHT. Otázkou zůstává využití tohoto přístupu zcela bez CHT u starších pacientů s nízkým biologickým rizikem.

Vybrané parametry přežití výše zmíněných režimů ukazuje souhrnně tab. 3.

Léčba pacientů s aberací genu *TP53*

Pacienti s aberací genu *TP53* (zejména mutací) by měli být pokud možno léčeni v rámci klinických studií, např. aktuálně probíhající randomizovaná studie fáze II EMCLN s názvem CARMAN. Tato studie je otevřena pro pacienty do 75 let věku s nově diagnostikovaným MCL stádía II–IV s minimálně jedním rizikovým faktorem. Mezi tyto rizikové faktory patří $MIPI-c > 3$ a/nebo mutace genu *TP53* a/nebo vysoká exprese proteinu p53 dle IHC (> 50 %). V experimentálním rameni dostávají pacienti 3 cykly „chemo-free“ kombinace IB-R+RTX a následně absolvují CAR-T terapii přípravkem brexukaptagen-autoleucel (BREXU-CEL) a poté ještě 6 měsíců udržovací terapie IBR. V případě, že pacienti nedosáhnou po dvou cyklech terapie IBR+RTX alespoň PR, jsou indikováni k intenzifikované léčbě 2 cykly IBR + R-CHOP a následně opět CAR-T terapii a udržovací terapii IBR. Kontrolní rameno je rozděleno podle věku, pacienti do 65 let věku jsou léčeni dle ramene I nebo A+I zmiňované studie TRIANGLE, s následnou udržovací terapií IBR+RTX. Pacienti nad 65 let jsou léčeni 6 cykly ICHT

Tab. 3. Léčebné režimy 1. linie pro pacienty nevhodné k transplantaci.

Režim	Autor (studie)	n	CR (%)	PFS	OS
R-bendamustin-akalabrutinib	Wang et al. (ECHO), 2025	297	66,6	medián – 66,4 m	medián – NR
R-CHOP/R-AraC (alternující)	Klener et al., 2018	73	75,3	medián – 63,5 m	medián – NR
R-BAC 500	Visco et al., 2017	57	93	2leté 81 %	2leté 85 %
VR-CAP	Robak et al. (LYM-3002), 2018	140	67	medián – 24,7 m	medián – 90,7 m
R-CHOP	Rummel et al. (StiL NHL1), 2013	48	30	medián – 22,1 m	medián – NR
	Robak et al. (LYM-3002), 2018	128	53	medián – 14,4 m	medián – 55,7m
R-bendamustin	Rummel et al. (StiL NHL1), 2013	46	40	medián – 35,4 m	medián – NR
R-ibrutinib	Lewis et al. (ENRICH), 2025	199	54	5leté 52 %	5leté 57,7 %
R-acalabrutinib	Jerkeman et al. (ALTAMIRA), 2024	81	60,7	1leté 86,5 %	1leté 92,9 %

CR – kompletní remise; m – měsíce; n – počet pacientů; NR – nedosaženo; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progresu

R-B + IBR nebo R-CHOP + IBR a následně udržovací terapií IBR s nebo bez RTX [47].

Další možností pro pacienty s mutací genu *TP53* jsou různé nechemoterapeutické trojkombinace obsahující cBTKi (IBR, AKA, zanubrutinib [ZAN]), inhibitor Bcl-2 venetoklax [VEN]) a anti-CD20 protilátku (RTX, obinutuzumab [OBI]). Příkladem hodnocení účinnosti takové trojkombinace je studie BOVEN – jednoramenná studie fáze II s využitím OBI, ZAN a VEN, do které bylo zařazeno celkem 25 pacientů, z nichž všichni měli prokázanou mutaci genu *TP53*. Pacienti byli iniciálně léčeni ZAN v dávce 160 mg 2x denně a OBI po dobu 8 cyklů, VEN byl přidán od třetího cyklu se standardní eskalací do dávky 400 mg/den. Terapie byla přerušena po 24 měsících při nedetekovatelné MRD. CR dosáhlo 88 % pacientů, s 2letým PFS 72 % a 2letým OS 76 % [48]. Další možnou tripletovou terapií je léčba dle studie AVR – jednoramenná studie fáze Ib s kombinací RTX, AKA a VEN. V této studii bylo zařazeno celkem 21 pacientů, AKA byl podáván v dávce 100 mg 2x denně, RTX po dobu 6 cyklů a následně každé 2 měsíce 2 roky a VEN od cyklu 2 po dobu 2 let [49]. Poslední dosud publikovanou experimentální tripletovou kombinací je terapie dle studií OASIS – jednoramenná studie fáze I/II a OASIS II – randomizovaná dvouramenná studie fáze II s léčebnou kombinací IBR + anti-CD20 protilátky + VEN [50,51]. Ve studii OASIS bylo

léčeno 48 pacientů (zatím neléčených i relabovaných), z nichž 13 mělo mutaci *TP53*. Ve studii OASIS II bylo v první fázi zařazeno celkem 102 pacientů. V kontrolním rameni dostávali pacienti IBR v dávce 560 mg/den a anti-CD20 protilátku (volba dle zkoušejícího) po dobu 6 cyklů a následně co 2 měsíce po dobu 2 let. V experimentálním rameni byl k IBR a anti-CD20 protilátce přidán VEN v dávce 400 mg/den od 2. cyklu terapie po dobu dvou let. Ve studii OASIS dosáhlo MRD negativitu měřené pomocí NGS 71,5 % relabovaných a 100 % dosud neléčených pacientů. Ve studii OASIS II bylo MRD negativních 82,1 % v experimentálním rameni. Žádná z těchto výše uvedených kombinací cBTKi, Bcl-2 inhibitoru a anti-CD20 protilátky nemá v současné době indikaci k léčbě MCL ani stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Léčba křehkých pacientů

Pacienty s primárně paliativním léčebným záměrem můžeme léčit pomocí velmi redukováné ICHT (např. RTX + cyklofosfamid, RTX + chlorambucil), monoterapie RTX, kortikosteroidů nebo radioterapie [52].

LÉČBA RELABUJÍCÍ/REFRAKTERNÍ CHOROBY

Volba terapeutického přístupu u relabovaných/refrakterních (R/R) pacientů zá-

visí především na podané terapii v první linii, na přítomnosti rizikových faktorů nemoci a na celkové kondici pacienta. Zjednodušený rozhodovací algoritmus ukazuje obr. 2.

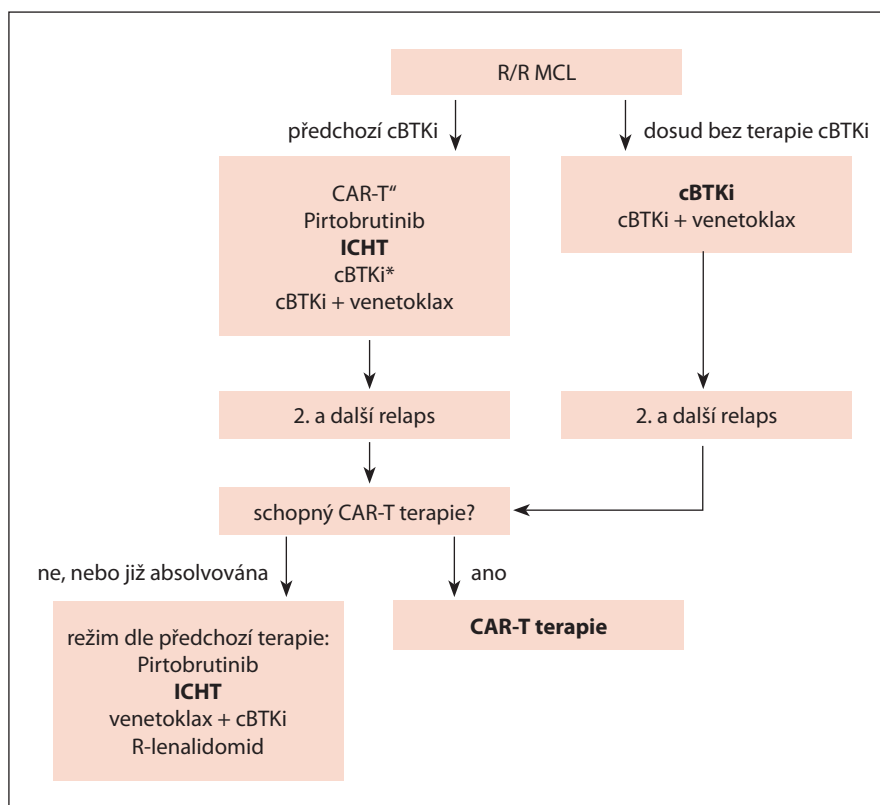
Léčba pomocí BTKi

Využití monoterapie cBTKi je standardní indikací u R/R MCL, u kterých nebyla tato skupina léčiv zakomponována v první linii. V České republice má v této indikaci schválenou úhradu pouze IBR pro pacienty, kteří relabovali do dvou let od ukončení poslední terapie a nejsou kandidáty pro alogenní transplantaci kostní dřeně (allo-SCT). Dalšími vhodnými léčivými skupinami cBTKi jsou AKA a ZAN. V České republice má aktuálně pouze AKA schválenou indikaci (ale nikoli úhradu, která by měla být v druhé polovině roku 2026). Účinnost IBR byla prokázána v registrační studii Wang et al. již v roce 2013, kdy u významně předléčených pacientů (medián 3 předchozí linie terapie) byl odhadovaný medián PFS 13,9 měsíce (95 % CI 7,0–NR) [53]. Souhrnná data ze 3 studií s IBR u R/R pacientů publikovaná Rule et al. prokázala zlepšení léčebné odpovědi u heterogenní kohorty pacientů s MCL. Nicméně PFS i OS bylo významně závislé na vstupní charakteristice nemocných, kdy pacienti s agresivní morfológickou variantou, vysokým MIPI, bulky chorobou a vyšším ECOG dosahovali horších výsledků. Medián PFS v jednotlivých studiích tohoto souboru 370 pacientů

byl 13,9 měsíce, 10,5 měsíce a 14,6 měsíce, medián OS 22,5 měsíce, 25,4 měsíce a NR [54]. Analýza souboru R/R pacientů léčených IBR v ČR prokázala srovnatelnou účinnost s mediánem PFS 10,3 měsíce a mediánem OS 23,1 měsíce [55]. U registračních studií AKA a ZAN v této indikaci v monoterapii bylo dosaženo mediánu PFS 22 měsíců, resp. 33 měsíců. Lepší výsledky ale mohou být dány nižším mediánem počtu předchozích linií léčby oproti registrační studii s IBR [56,57]. Neexistuje žádná prospektivní randomizovaná studie přímo srovnávající účinnost jednotlivých cBTKi v monoterapii u MCL v této indikaci.

Léčebné kombinace cBTKi a Bcl-2 inhibitoru VEN byly využity i u skupiny R/R pacientů. V jednoramenné studii fáze II AIM bylo léčeno 24 pacientů, kteří dostávali IBR v dávce 560 mg/den a VEN v dávce 400 mg/den do progresu nebo nepříjemné toxicity. Přerušeni terapie bylo možné při dosažení MRD negativity (až po změně studijního protokolu), jinak byla terapie podávána do progresu nemoci nebo nepříjemné toxicity. Medián PFS činil v této studii 28 měsíců, medián OS 32 měsíců [58]. Ve významně větší (267 pacientů) randomizované dvouramenné studii fáze III SYMPATICO byla srovnávána účinnost IBR + VEN (IBR 560 mg/den + VEN po eskalační fázi 400 mg/den) v experimentálním rameni vs. IBR + placebo v kontrolním rameni. V experimentálním rameni došlo ke zlepšení mediánu PFS na 31,9 měsíce (vs. 22,1 měsíce; $p = 0,0052$) a zlepšení mediánu OS na 44,9 měsíce (vs. 38,6 měsíce). Rozdíl mediánu OS v celé kohortě pacientů nebyl statisticky významný. V analýze podskupin dosáhli významně delšího mediánu OS pacienti s mutací v genu *TP53* léčení v experimentálním rameni, a to o 21,3 měsíce. Tento rozdíl ukazuje na významný benefit léčebné kombinace IBR + VEN pro jinak prognosticky nepříznivou skupinu pacientů [59].

Léčebná kombinace cBTKi + VEN nemá u pacientů s R/R MCL indikaci ani stanovenou úhradu, nicméně mohlo by se jednat o vhodnou terapii pro pa-



Obr. 2. Schématické znázornění léčebných možností u relabovaných/refrakterních pacientů.

"CAR-T terapie ve 2. linii u pacientů léčených v 1. linii cBTKi na §16; *zvážit opakované použití cBTKi u časově limitované léčby, nebo u ukončení léčby z důvodu intolerance

Tučně jsou uvedeny režimy se stanovenou úhradou z veřejného zdravotního pojištění v ČR k 2/2026.

CAR-T – lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem; cBTKi – kovalentní inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy;

ICHT – imunochemoterapie; R – rituximab; R/R – relaps / refrakterní

cienty s aberací genu *TP53* nebo blastickou či pleomorfní morfologickou variantou MCL.

První předběžná data jsou dostupná i stran využití experimentálního kombinovaného režimu dle jednoramenné studie fáze Ib/II VIPOR (léčebná kombinace VEN, IBR, prednison, OBI, lenalidomid [LEN]) s časově limitovanou léčbou 6 cyklů bez udržovací terapie. V této studii bylo léčeno celkem 39 pacientů. CR dosáhlo 94 % R/R pacientů a 92 % z nich je ve 2 letech bez další progresu. Tento režim má nicméně nezanedbatelnou toxicitu (těžká trombocytopenie a těžká neutropenie se vyskytovaly ve 14 %, resp. 13 % cyklů), z nehematologické toxicity stupně ≥ 3 byly zásadní

hypokalcémie u 25 % pacientů a vyrážka u 11 % pacientů [60]. Mezi další potenciálně využitelné léčebné kombinace s cBTKi patří využití IBR + LEN + RTX (dle jednoramenné studie fáze II PHILEMON). V této studii bylo zařazeno celkem 50 pacientů s R/R MCL, kteří již byli léčeni režimem s RTX, s výkonnostním skóre dle ECOG 0–3. Terapie byla složena z indukční fáze 12 cyklů podání IBR 560 mg/den, LEN 15 mg/den 21 dnů každého 28denního cyklu a RTX každé 4 týdny. Udržovací fáze poté pokračovala podáním IBR denně a RTX každé 2 měsíce do progresu nemoci nebo nepříjemné toxicity. Pacienti v této studii dosáhli mediánu PFS 17,4 měsíce a mediánu OS 45,3 měsíce [61].

Tab. 4. Retrospektivní výsledky efektivity BREXU-CEL z reálné praxe.

Název registru	n (podaných)	medián FU (m)	ORR	CR	medián PFS	12m odhadované OS	CRS ≥ 3	ICANS ≥ 3
US Lymphoma CAR-T Consortium	168	14,3	90 %	82 %	6,4 m (95% CI 12,7–NA)	75 % (95% CI 67–81)	8 %	32 %
UK – NHS	83	13,3	87 %	81 %	21 m (95% CI 10,1–NA)	74 % (95% CI 62–83)	12 %	22 %
DESCAR-T	152	12,2	84,7 %	72,2 %	9,5 m (95% CI 6,2–15,1)	61,2 %	12,1 %	15,4 %
CIBMTR	476	13,5	91 %	82 %	NR, 12 m PFS – 63 % (95% CI 58–67)	76 % (95% CI 72–80)	11 %	30 %

US Lymphoma CAR-T Consortium – registr ze 17 akademických center v USA; UK – NHS – registr Velké Británie v rámci národní zdravotní služby; DESCAR-T – francouzský národní registr pro data pacientů po CAR-T terapii; CIBMTR – registr centra pro mezinárodní výzkum transplantace krvetvorby spojující lékařskou fakultu ve Wisconsinu a NMDP (národní program dárců dřeně) v USA
CI – interval spolehlivosti; CR – kompletní remise; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; FU – doba sledování; ICANS – syndrom neurotoxicity; m – měsíce; n – počet pacientů; NA – nehodnotitelné; NR – nedosaženo; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progresu

Zcela odlišným zástupcem BTKi je nekovalentní BTKi pirtobrutinib, který dostal schválení u R/R MCL na základě dat studie BRUIN fáze I/II pro pacienty s relapsem po terapii cBTKi nebo přerušením léčby cBTKi z důvodu toxicity. Ve studii bylo zařazeno 61 pacientů s MCL. Celková léčebná odpověď (ORR) byla 52 % [62,63]. V rozšířené fázi náboru bylo zařazeno 152 pacientů s R/R MCL (medián 3 předchozí linie léčby, třetina pacientů s vysokým MIPI, u pětiny pacientů detekovány mutace genu *TP53*), kdy ORR dosáhlo 49,3 % nemocných, nicméně s krátkou délkou doby do další progresu 5,6 měsíce [64]. Pirtobrutinib je vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu možné využít u pacientů nevhodných ke CAR-T terapii, po selhání cBTKi nebo pro pacienty po CAR-T terapii relabující. V ČR má aktuálně indikaci u pacientů s R/R MCL po předchozí léčbě cBTKi, nicméně úhradu je možné získat zatím pouze na paragraf 16. Mezi další zástupce nekovalentních BTKi patří nemtabrutinib a orelabrutinib, jejichž klinická hodnocení u MCL probíhají [65,66]. První publikovaná data orelabrutinibu u R/R MCL ukazují vysoké procento ORR (81 %) [66].

CAR-T terapie

CAR-T terapie si díky své účinnosti brzy po zveřejnění prvních dat získala pevné

místo v léčbě pacientů s R/R onemocněním po selhání cBTKi. V ČR je aktuálně pro pacienty s R/R MCL indikován preparát BREXU-CEL a lisokaptagen-maraleucel (LISO-CEL), oba zaměřené proti antigenu CD19. Využití BREXU-CEL u MCL představila jednoramenná studie fáze II ZUMA-2, ve které bylo zařazeno 74 pacientů s R/R MCL, všichni v předchozích liniích léčení anti-CD20 protilátkou, antracyklinovou nebo na bendamustinu založenou CHT a cBTKi. Zařazení byli pacienti, kteří dostali 1–5 předchozích linií léčby. Po zařazení pacienti absolvovali leukaferézu, po níž mohla následovat nepovinná přemostující terapie kortikosteroidy, cBTKi (IBR nebo AKA) či jejich kombinací. Po dokončení výroby a dodání produktu následovalo podání lymfodepleční CHT (složené z fludara binu a cyklofosfamidu) a poté jednorázová infuze BREXU-CEL [67]. Při mediánu sledování 35,6 měsíce dosáhlo ORR 91 % pacientů, z toho 68 % CR. Medián PFS činil 25,8 měsíce (95 % CI 9,6–47,6 měsíce) a medián OS 46,6 měsíce (95 % CI 24,9–NR). U pacientů, kteří dosáhli CR, byl medián PFS 48,8 měsíce a medián OS nebyl dosažen. Dosažení CR významně snižovalo riziko relapsu oproti dosažení jakékoli jiné odpovědi ($p < 0,0001$) [68]. Minimálně jednu epizodu AE stupně ≥ 3 (G3) prodělalo 99 %

pacientů [69]. Mezi AE dominovala hematologická toxicita – 94 % pacientů mělo cytopenii G3 a více (neutropenie u 85 %, trombocytopenie u 51 % a anémie u 50 % pacientů). Závažnou infekční komplikaci (G3 a více) prodělalo 32 % pacientů. Co se týče specifických AE pro CAR-T terapii, syndrom z uvolnění cytokinů prodělalo 91 % pacientů (G3 a více v 15 %) a syndrom neurotoxicity byl zaznamenán u 63 % pacientů s významným podílem toxicity G3 a více v 31 % [67]. Retrospektivní výsledky efektivity BREXU-CEL z běžné klinické praxe napříč CAR-T registry ukazuje tab. 4 [70–73]. Dalším CAR-T produktem, který je užíván u R/R MCL, je LISO-CEL. Jeho použití u pacientů s R/R MCL vychází z dat jednoramenné studie fáze I TRANSCEND NHL 001. V této studii bylo zařazeno celkem 104 pacientů s MCL, z nichž třetina měla za sebou 5 a více linií léčby, 23 % mělo detekované mutace genu *TP53* a 73 % pacientů bylo starších 65 let. K podání LISO-CEL dospělo po lymfodepleční CHT (stejně složení jako výše) 88 pacientů, a to ve dvou různých dávkách (buď 50×10^6 CAR-T lymfocytů, nebo 100×10^6 CAR-T lymfocytů). Přemostující terapie mezi leukaferézou a podáním CAR-T buněk byla povolena a byla podána u 66 % pacientů. Při mediánu sledování 16 měsíců byla ORR 83,1 %

s dosažením 72,3 % CR. Nejčastější AE G3 a více byly hematologické (neutropenie v 51 %, anémie v 37,5 % a trombocytopenie v 25 %). Syndrom z uvolnění cytokinů byl pozorován u 61 % pacientů, z toho pouze u 1 % G3 a více, syndrom neurotoxicity G3 a více se vyskytl u 9 % pacientů [74].

Data z registru Evropské společnosti pro transplantaci kostní dřeně srovnávající CAR-T terapii a allo-SCT udávají mortalitu bez souvislosti s relapsem v jednom roce (3,6 vs. 21,2 %) a přežití v jednom roce (81,3 vs. 59,2 %) [75]. Prospektivní data srovnávající CAR-T terapii a allo-SCT s přípravným režimem s redukcí intenzitou aktuálně chybí.

Ostatní léčebné možnosti

Pro pacienty nevhodné ke CAR-T terapii i terapii pomocí BTKi stále zůstává možnost využití ICHT režimů, které se významně neliší od režimů popsaných výše u první linie. Častěji využívány je režim s bendamustinem R-BAC 500. Ten prokázal účinnost u R/R MCL po antracyklinových režimech v 1. linii (ORR 80 %, s mediánem sledování 26 měsíců nebyl medián PFS ani medián OS dosažen) i u pacientů relabovaných po cBTKi [76]. V práci McCulloch et al. bylo zařazeno 36 pacientů, kteří ukončili cBTKi z důvodu progresu a následně dostali ICHT R-BAC 500. Z takto předlčených pacientů dosáhlo ORR 83 % s mediánem PFS 10,1 měsíce (95 % CI 6,9–13,3) a mediánem OS 12,5 měsíce (95 % CI 11,0–14,0) [77].

U R/R pacientů může být využita i kombinovaná terapie bez použití CHT – RTX-LEN a RTX-bortezomib-dexamethason. Režim s LEN byl představen již v roce 2012, kdy u 44 pacientů byla ORR 57 % s mediánem PFS 11,1 měsíce (95 % CI 8,3–24,9 měsíce) a mediánem OS 24,3 měsíce (95 % CI 19,8–NR) [78]. Tyto výsledky byly následně potvrzeny i v randomizované studii MCL-002 – SPRINT srovnávající RTX-LEN vs. ostatní t.č. dostupné terapie pro R/R MCL. V této studii bylo zařazeno 254 pacientů. V experimentálním rameni při mediánu sle-

dování 15,9 měsíce došlo ke zlepšení mediánu PFS o 3 měsíce (8,7 vs. 5,2 měsíce) [79]. LEN má u MCL indikaci u R/R pacientů v monoterapii, nicméně nemá stanovenou úhradu. Režim s inhibitorem proteasomu bortezomibem byl představen v roce 2011 na menší kohortě 16 pacientů, z nichž ale všichni byli předlčení ICHT R-CHOP, třetina pacientů byla po ASCT. Pacienti v této studii dosáhli ORR v 81,3 % s mediánem PFS 12,1 měsíce a mediánem OS 38,7 měsíce [80].

Mezi moderní možnosti cílené léčby R/R pacientů s MCL patří i použití bispecifických protilátek (anti-CD20 x anti-CD3). Dosud největší publikovaná kohorta představovala soubor 61 pacientů s R/R MCL léčených glofitamabem v jednoramenné studii fáze I/II. Ze zařazených pacientů byla polovina již předlčená cBTKi, s mediánem věku pacientů 72 let. Monoterapie glofitamabem byla podávána po jednorázovém podání OBI a následně v eskalačním schématu v cyklu 1. Cílová dávka od cyklu 2 byla buď 16 mg, nebo 30 mg, s níž pacienti následně pokračovali každé 3 týdny po dobu 12 cyklů. Při mediánu sledování 19,6 měsíce byla ORR 85 % s 78,3 % CR. Medián PFS činil 16,8 měsíce (95 % CI 8,9–21,6) a medián OS 29,9 měsíce (95 % CI 17,0–nehodnotitelné) [81]. Kombinace bispecifické protilátky mosunetuzumabu s konjugátem léčiva a protilátky polatuzumab-vedotinu u pacientů s R/R MCL po selhání cBTKi byla použita v jednoramenné studii fáze II MCL-1493 kolektivu Wang et al. Mosunetuzumab byl podáván standardním eskalačním schématem podkožně po dobu 18 cyklů (od cyklu 2 dávka 45 mg každé 3 týdny), polatuzumab-vedotin intravenózně po dobu 6 cyklů. Touto kombinací bylo léčeno celkem 42 pacientů, z nichž čtvrtina byla po CAR-T terapii a 93 % bylo refrakterních na poslední podávanou terapii. Pacienti v této studii dosáhli ORR v 88 % se 79 % CR. Medián PFS byl 19 měsíců (95 % CI 14–nehodnotitelné) a medián OS 21 měsíců (95 % CI 17–nehodnotitelné) [82]. Využití bispecifických protilátek proto může být další terapeu-

tickou možností pro pacienty po selhání cBTKi nebo CAR-T terapie, nicméně data k této terapeutické skupině léčiv u MCL jsou prozatím omezená. Žádná z výše uvedených bispecifických protilátek nemá v současné době indikaci u pacientů s R/R MCL.

PACIENTI S POSTIŽENÍM CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY (CNS)

Výše zmíněné terapeutické možnosti se týkají především pacientů bez postižení CNS. To je u pacientů s MCL vzácné, v době diagnózy tvoří asi 1 %, při relapsu asi 3–5 % [83,84]. Za rizikové faktory pro postižení CNS jsou považovány blastická a pleomorfní morfoloická varianta, elevace laktát-dehydrogenázy a v některých pracích také vysoký proliferativní index Ki-67 a vysoké riziko dle MIPI [85,86]. Z terapeutických přístupů jsou používány režimy s prokázaným průnikem přes hematoencefalickou bariéru, založené především na RTX, MTX a AraC. Z cílené terapie dosahuje nadějných výsledků IBR. První souhrnná práce věnující se postižení CNS u MCL a terapii IBR byla práce Rusconi et al. z roku 2022, kdy terapie IBR zlepšila medián PFS i medián OS proti ICHT s průnikem do CNS. Medián PFS dosáhl v experimentálním rameni 16,8 vs. 4,4 měsíce v rameni s ICHT, medián OS 13,1 vs. 3,0 měsíce [87]. První pilotní data prokazují rovněž účinnost a bezpečnost CAR-T terapie u pacientů s postižením CNS, s vysokým počtem ORR (75–92 %), ale poměrně krátkým trváním léčebné odpovědi [70,74,88]. Pro pacienty nevhodné k intenzivní ICHT nebo cílené léčbě zůstává možnost radioterapie s protokolem ozáření celého mozku. Této složité problematice se blíže věnuje kazuistické sdělení, které bylo publikováno v čísle 4/2025 Transfuze a hematologie dnes.

ZÁVĚR

V roce 2025 došlo ke změně paradigmatu léčby pacientů s nově diagnostikovaným MCL díky implementaci cBTKi do ICHT léčebných kombinací jak

u intenzivně, tak méně intenzivně léčených pacientů. Vzhledem k dosud chybějící standardní úhradě BTKi v první linii (k 29. 4. 2026) je situace v reálné klinické praxi v České republice nadále komplikovaná a ošetřující hematologové jsou nuceni žádat o úhradu léčby prostřednictvím § 16. Alternativou zůstává dosud používaná standardní terapie založená na ICHT, s následnou ASCT nebo bez ní a s udržovací léčbou RTX.

Další významnou změnou v roce 2025 bylo schválení druhého CAR-T přípravku LISO-CEL s předpokládanou nižší toxicitou ve srovnání s přípravkem BREXU-CEL, který je v České republice dostupný již od roku 2020. Data z reálné klinické praxe potvrzují vysokou účinnost CAR-T lymfocytů i u pacientů, kteří by nesplňovali vstupní kritéria registrační studie ZUMA-2. Pacienti léčení BTKi v relapsu MCL by měli být pečlivě monitorováni a včas indikováni k léčbě CAR-T lymfocyty již při prvních známkách relapsu onemocnění. Lze očekávat, že počet pacientů s MCL léčených CAR-T lymfocyty bude v České republice v budoucnu narůstat.

Zásadně se mění také pohled na roli ASCT u intenzivně léčených pacientů s MCL. Z původně klíčové součásti první linie u pacientů léčených ICHT se při využití BTKi v první linii stává metoda zvažovaná především u vysoce rizikových pacientů, a to individuálně na základě dosažené léčebné odpovědi hodnocené bezprostředně před transplantací. Allo-SCT je u pacientů s R/R MCL využívána pouze výjimečně a zvažována individuálně při selhání CAR-T terapie.

Klíčovým prognostickým parametrem, který by měl být vyšetřen u všech pacientů s nově diagnostikovaným či R/R MCL, je aberace *TP53*. Pacienti s touto aberací by měli být přednostně léčeni v rámci klinických studií a vždy by měli být referováni do centra komplexní hematologické péče.

POZNÁMKA AUTORA

Terapie kombinující intenzivní ICHT (R-CHOP/R-DHAP nebo R-DHAOX) s IBR, následovaná udržovací

živací terapií IBR a RTX dle protokolu TRIANGLE, získala v České republice od 1. 5. 2026 úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Úhrada je stanovena pro dosud neléčené pacienty s MCL ve věku do 65 let, ve stavu výkonnosti ECOG 0–1, bez významných komorbidit a vhodné k ASCT.

LITERATURA

1. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. XV. vydání. Kooperativní lymfomová skupina; 2025. [online]. Dostupné z: <https://www.lymphoma.cz>
2. Monga N, Virchow R, Lin T, et al. Systematic literature review of the global burden of illness of mantle cell lymphoma. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(5):843–852. doi:10.1080/03007995.2020.1742101.
3. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol.* 2011;21(5):293–298. doi:10.1016/j.semcancer.2011.09.010.
4. Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(7):637–640. doi:10.1097/0000478-199207000-00001.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84(5):1361–1392. doi:10.1182/blood.V84.5.1361.1361.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
7. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma – advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol.* 2021;195(2):162–173. doi:10.1111/bjh.17419.
8. Jain AG, Chang CC, Ahmad S, et al. Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(12):85. doi:10.1007/s11864-019-0684-8.
9. Khanlari M, Lin P, Medeiros LJ, et al. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma demonstrate distinct clinicopathologic and genetic features. *Am J Surg Pathol.* 2023;47(8):849–857. doi:10.1097/PAS.0000000000002068.
10. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):511–518. doi:10.1200/JCO.2008.16.8435.
11. Schulz H, Bohlius J, Trelle S, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003805. doi:10.1002/14651858.CD003805.pub2.
12. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunotherapy 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(9):1984–1992. doi:10.1200/JCO.2005.08.133.
13. Hermine O, Cheminant M, Morschhauser F, et al. High-dose cytarabine and autologous stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):479–484. doi:10.1200/JCO.22.01780.
14. Jerkeman M, Hoster E, Dreyling M, et al. EHA–EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *HemaSphere.* 2025;9(10):e70233. doi:10.1002/hem3.70233.
15. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1386–1394. doi:10.1200/JCO.2015.63.8387.
16. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111(2):558–565. doi:10.1182/blood-2007-06-095331.
17. Hoster E, Klapper W, Hermine O, et al. Confirmation of the Mantle-Cell Lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1338–1346. doi:10.1200/JCO.2013.52.2466.
18. Malarikova D, Jiraskova I, Pytlík R, et al. Concurrent *TP53* and *CDKN2A* gene aberrations in newly diagnosed mantle cell lymphoma correlate with chemoresistance and call for innovative upfront therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2120. doi:10.3390/cancers12082120.
19. Halldórsdóttir AM, Lundin A, Murray F, et al. Impact of *TP53* mutation and *17p* deletion in mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 2011;25(12):1904–1908. doi:10.1038/leu.2011.162.
20. Sarkozy C, Terré C, Jardin F, et al. Complex karyotype in mantle cell lymphoma is a strong prognostic factor for the time to treatment and overall survival, independent of the MCL international prognostic index. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(2):106–114. doi:10.1002/gcc.22123.
21. Hill HA, Lee H, Wu C, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020;4(13):2927–2938. doi:10.1182/bloodadvances.2019001350.
22. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. *TP53* mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017;130(17):1903–1910. doi:10.1182/blood-2017-04-779736.

23. Greenwell IB, Staton AD, McDonnell K, et al. Complex karyotype in patients with mantle cell lymphoma predicts inferior survival and poor response to intensive induction therapy. *Cancer*. 2018;124(11):2306–2315. doi:10.1002/cncr.31328.
24. Obr A, Kralova R, Mocikova H, et al. TP53 mutation and complex karyotype portends a dismal prognosis in patients with mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(11):762–768. doi:10.1016/j.clml.2018.07.282.
25. Eyre TA, Hiddemann W, McKay P, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025;36(11):1263–1284. doi:10.1016/j.annonc.2025.07.014.
26. Scheubeck G, Neumann M, Hoster E, et al. Clinical outcome of mantle cell lymphoma patients with high-risk disease (high-risk MIPI-c or high p53 expression). *Leukemia*. 2023;37(9):1887–1894. doi:10.1038/s41375-023-01977-y.
27. Stefancikova L, Moulis M, Fabian P, et al. Loss of the p53 tumor suppressor activity is associated with negative prognosis of mantle cell lymphoma. *Int J Oncol*. 2010;36(3):699–706. doi:10.3892/ijo.00000545.
28. Kumar A. Who is a candidate for watch and wait therapy in mantle cell lymphoma? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(Suppl):S109–S111. doi:10.1016/j.clml.2019.07.437.
29. Dabaja BS, Tsang RW, Hoppe RT, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol*. 2017;28(9):2185–2190. doi:10.1093/annonc/mdx334.
30. Eskelund CW, Kolstad M, Jerkeman H, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410–418. doi:10.1111/bjh.14241.
31. Chihara D, Cheah MA, Westin JR, et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol*. 2016;172(1):80–88. doi:10.1111/bjh.13796.
32. Klener P, Klánová M, Trněný M, et al. Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2019;94(2):E50–E53. doi:10.1002/ajh.25362.
33. Sarkozy C, Salles G, Casasnovas O, et al. Long-term follow-up of rituximab maintenance in young patients with mantle-cell lymphoma included in the LYMA trial: a LYSA study. *J Clin Oncol*. 2024;42(7):769–773. doi:10.1200/JCO.23.01586.
34. Le Gouill S, Thieblemont C, Moreau P, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250–1260. doi:10.1056/NEJMoa1701769.
35. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293–2306. doi:10.1016/S0140-6736(24)00184-3.
36. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial by the European MCL Network. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):240. doi:10.1182/blood-2024-200735.
37. Ladetto M, Gutmair K, Doorduijn JK, et al. Impact of Rituximab Maintenance Added to Ibrutinib-Containing Regimens with and without ASCT in Younger, Previously Untreated MCL Patients: An Analysis of the Triangle Data Embedded in the Multiply Project. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):237. doi:10.1182/blood-2024-201441.
38. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(26):2482–2494. doi:10.1056/NEJMoa2201817.
39. Wang M, Salek D, Belada D, et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025;43(20):2276–2284. doi:10.1200/JCO-25-00690.
40. Klener P, Mayer J, Pytlik R, et al. Alternating R-CHOP and R-cytarabine is a safe and effective regimen for transplant-ineligible patients with a newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):110–115. doi:10.1002/hon.2483.
41. Visco C, Michelutti A, Rigacci L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*. 2017;4(1):e15–e23. doi:10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
42. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984–991. doi:10.1200/JCO.18.00605.
43. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1449–1458. doi:10.1016/S1470-2045(18)30685-5.
44. Rummel MJ, Samaridis J, Kofler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203–1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
45. Lewis DJ, Wierda WG, Bowen D, et al. Ibrutinib and rituximab versus immunochemotherapy in patients with previously untreated mantle cell lymphoma (ENRICH): a randomised, open-label, phase 2/3 superiority trial. *Lancet*. 2025;406(10514):1953–1968. doi:10.1016/S0140-6736(25)01432-1.
46. Jerkeman M, Brown JR, Rule S, et al. Acalabrutinib and rituximab in elderly patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma including a matched population-based external comparator—the Nordic Lymphoma Group NLG-MCL8 (ALTAMIRA) phase II trial. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):747–748. doi:10.1182/blood-2024-192939.
47. Tilch M-K, Rule S, Zinzani PL, et al. Trials in Progress: Carman—an international, randomized phase II study evaluating early treatment intensification in patients with high risk mantle cell lymphoma using CAR-T-cell treatment after an abbreviated induction therapy with rituximab and ibrutinib and 6 months ibrutinib maintenance (Arm A) as compared to standard of care induction and maintenance (Arm B). *Blood*. 2024;144(Suppl 1):4422.3. doi:10.1182/blood-2024-206931.
48. Kumar A, Maddocks KJ, Herrera AF, et al. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax for first-line treatment of mantle cell lymphoma with a TP53 mutation. *Blood*. 2025;145(5):497–507. doi:10.1182/blood.2024025563.
49. Wang M, Portell CA, Seymour JF, et al. Acalabrutinib plus venetoclax and rituximab in treatment-naïve mantle cell lymphoma: 2-year safety and efficacy analysis. *Blood Adv*. 2024;8(17):4539–4548. doi:10.1182/bloodadvances.2023012424.
50. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. *Blood*. 2021;137(7):877–887. doi:10.1182/blood.2020.008727.
51. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, et al. Ibrutinib, Venetoclax Plus CD20 Monoclonal Ab Provides Very High MRD Negativity in Previously Untreated MCL Patients, Initial Results of OASIS II, a Randomized Phase 2 Trial. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):745. doi:10.1182/blood-2024-194357.
52. Ben Barouch S, Kuruvilla J, Tsang RW, et al. Radiotherapy in mantle cell lymphoma: A literature review. *Hematol Oncol*. 2020;38(3):223–228. doi:10.1002/hon.2708.

53. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–516. doi:10.1056/NEJMoa1306220.
54. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. 2017;179(3):430–438. doi:10.1111/bjh.14870.
55. Obr A, Mocikova H, Benesova K, et al. Ibrutinib in mantle cell lymphoma: a real-world retrospective multicenter analysis of 77 patients treated in the Czech Republic. *Ann Hematol*. 2023;102(1):107–115. doi:10.1007/s00277-022-05023-2.
56. Le Gouill S, Długosz-Danecka M, Rule S, et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. *Haematologica*. 2024;109(1):343–350. doi:10.3324/haematol.2022.282469.
57. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. *Blood*. 2022;139(21):3148–3158. doi:10.1182/blood.2021014162.
58. Handunnetti SM, Tam CS, Yao S, et al. Seven-year outcomes of venetoclax-ibrutinib therapy in mantle cell lymphoma: durable responses and treatment-free remissions. *Blood*. 2024;144(8):867–872. doi:10.1182/blood.2023023388.
59. Wang M, Rule S, Goy A, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2025;26(2):200–213. doi:10.1016/S1470-2045(24)00682-X.
60. Melani C, Armand P, Younes A, et al. Phase 1b/2 study of venetoclax, ibrutinib, prednisone, obinutuzumab, and lenalidomide (ViPOR) in relapsed/refractory and treatment-naïve mantle cell lymphoma: preliminary analysis of safety, efficacy, and minimal residual disease. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):750. doi:10.1182/blood-2024-197956.
61. Forsgren E, Jerkeman M, Eskelund CW, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the Nordic Lymphoma Group MCL6 Philemon trial. *HemaSphere*. 2025;9(3):e70101. doi:10.1002/hem3.70101.
62. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397(10277):892–901. doi:10.1016/S0140-6736(21)00224-5.
63. Shah NN, Maddocks K, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. *Haematologica*. 2025;110(1):e1. doi:10.3324/haematol.2024.285754.
64. Cohen JB, Mato AR, Goy A, et al. Pirtobrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma patients with prior cBTKi: safety and efficacy including high-risk subgroup analyses from the phase 1/2 BRUIN study. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):981. doi:10.1182/blood-2023-181627.
65. Woyach JA, Stephens DM, Allan JN, et al. First-in-human study of the reversible BTK inhibitor nemtabrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Discov*. 2024;14(1):66–75. doi:10.1158/2159-8290.CD-23-0670.
66. Deng LJ, Fan L, Wang L, et al. Orelabrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 1/2, open-label, multicenter, single-arm study. *Blood Adv*. 2023;7(16):4349–4357. doi:10.1182/bloodadvances.2022009168.
67. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331–1342. doi:10.1056/NEJMoa1914347.
68. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):555–567. doi:10.1200/JCO.21.02370.
69. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2017.
70. Wang Y, Jain P, Nastoupil LJ, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma in standard-of-care practice: results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2594–2606. doi:10.1200/JCO.22.01797.
71. O'Reilly MA, Eyre TA, Phillips EH, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma in the United Kingdom: a real-world intention-to-treat analysis. *HemaSphere*. 2024;8(6):e87. doi:10.1002/hem3.87.
72. Herbaux C, Gauthier J, Manson G, et al. Brexucabtagene autoleucel in relapsed or refractory mantle cell lymphoma, intention-to-treat use in the DESCAR-T registry. *Haematologica*. 2024;109(11):3745–3750. doi:10.3324/haematol.2023.284786.
73. Ahmed N, Perales MA, Shah NN, et al. Real-world outcomes of brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a CIBMTR analysis. *Blood Adv*. 2025 Jul. doi:10.1182/bloodadvances.2024015014.
74. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study. *J Clin Oncol*. 2024;42(10):1146–1157. doi:10.1200/JCO.23.02214.
75. Liebers N, Dreger P, Dietrich S, et al. Brexucabtagene autoleucel versus allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood Cancer Discov*. 2025;6(3):182–190. doi:10.1158/2643-3230.BCD-24-0178.
76. Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1442–1449. doi:10.1200/JCO.2012.45.9842.
77. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020;189(4):684–688. doi:10.1111/bjh.16416.
78. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):716–723. doi:10.1016/S1470-2045(12)70200-0.
79. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):319–331. doi:10.1016/S1470-2045(15)00559-8.
80. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(7):1008–1014. doi:10.3324/haematol.2011.041392.
81. Phillips TJ, Dickinson M, Morschhauser F, et al. Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a phase I/II study. *J Clin Oncol*. 2025;43(3):318–328. doi:10.1200/JCO.23.02470.
82. Wang ML, Dickinson M, Goy A, et al. MCL-1493: fixed-duration outpatient subcutaneous mosunetuzumab + polatuzumab vedotin shows robust efficacy in a phase 2 study of relapsed/refractory post-BTK inhibitor mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(Suppl):S858. doi:10.1016/S2152-2650(25)02485-1.
83. Cheah CY, George A, Giné E, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2119–2123. doi:10.1093/annonc/mdt139.
84. Trab T, El-Galaly TC, d'Amore F, et al. Secondary central nervous system lymphoma in mantle cell lymphoma: characteristics and risk factors in a Danish nationwide population-based study. *Br J Haematol*. 2025 Aug. doi:10.1111/bjh.70082.
85. Conconi A, Franceschetti S, Lobetti-Bodoni C, et al. Risk factors of central nervous system relapse in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(9):1908–1914. doi:10.3109/10428194.2013.767454.

86. McLaughlin N, Eyre TA, Phillips EH, et al. Central nervous system involvement by mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(2):371–377. doi:10.1080/10428194.2022.2148211.

87. Rusconi C, Ferreri AJM, Zucca E, et al. Ibrutinib improves survival compared with chemotherapy in mantle cell lymphoma with central nervous system relapse. *Blood*. 2022;140(17):1907–1916. doi:10.1182/blood.2022015560.

88. Ahmed G, Perales MA, Shah NN, et al. CAR T-cell therapy in mantle cell lymphoma with secondary CNS involvement: a multicenter experience. *Blood Adv*. 2024;8(13):3528–3531. doi:10.1182/bloodadvances.2023012255.

PODÍL AUTORŮ NA PRÁCI

A.H. – hlavní autor rukopisu

P.K. – kritická revize rukopisu

A.O. – kritická revize rukopisu

Všichni autoři četli a schválili finální verzi rukopisu.

PODPORA PRÁCE

Podpořeno grantem IGA_LF_2026_012, MH CZ – DRO (FNOI, 00098892), AZV NU23-03-00172

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMU

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou

ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne: 10. 11. 2025.

Přijato po recenzi dne: 15. 5. 2026.

*MUDr. Andrea Hrušková
Hemato-onkologická klinika*

LF UP a FN Olomouc

Zdravotníků 248/7

779 00 Olomouc

e-mail: andrea.hruskova@fnol.cz