

**Lékařská fakulta v Hradci Králové
UNIVERZITA KARLOVA**

**MODERNÍ TRENDY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ
NEMOCNÝCH S MALIGNÍMI LYMFOMY**

Habilitační práce

**MUDr. David Belada, Ph.D.
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Hradec Králové, 2019

UNIVERZITA KARLOVA

MODERNÍ TRENDY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ NEMOCNÝCH S MALIGNÍMI LYMFOMY

Habilitační práce

MUDr. David Belada, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika

Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Hradec Králové 2019

Poděkování: Rád bych poděkoval všem kolegyním a kolegům za vynikající spolupráci při provádění všech výzkumných projektů – ať již klinických hodnocení nebo grantových či jiných výzkumných úkolů. Poděkování patří zejména všem spolupracovníkům v rámci České Kooperativní lymfomové skupiny, odborné sekce České hematologické společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Pouze díky velmi kvalitní spolupráci všech akademických center v České republice je možné získat data pro následné analýzy a publikace. Mé poděkování patří i všem kolegům a personálu pečujícímu o nemocné s lymfomy na IV. interní hematologické klinice. Rád bych velmi poděkoval doc. MUDr. Lukáši Smolejovi, Ph.D. za jeho cennou pomoc při výzkumné práci. Poděkování patří i doc. MUDr. Pavlu Žákovi, Ph.D., přednostovi IV. interní hematologické kliniky, za podporu těchto výzkumných

projektů. V neposlední řadě pak patří velký dík i mé manželce Gabriele a mé celé rodině za neocenitelnou podporu mé práce. Všichni tito lidé mají svůj podíl na vzniku této habilitační práce.

Obsah

1. Úvod a cíle habilitační práce.....	5
1.1.Obecný úvod – lymfomy.....	5
1.2.Diagnostika lymfomů.....	5
1.3.Léčba lymfomů – obecný úvod.....	7
1.4.Cíle habilitační práce.....	12

2. Difuzní B – velkobuněčný lymfom – obecný úvod.....	13
2.1.Léčba nemocných s DLBCL.....	15
2.2.DLBCL - Prognostické faktory a výsledky léčby.....	16
3. Folikulární lymfom – obecný úvod.....	46
3.1. Léčba nemocných s FL.....	47
3.2. Folikulární lymfom – výsledky léčby.....	49
4. Lymfom z buněk pláště – obecný úvod.....	113
4.1. Léčba nemocných s MCL.....	114
4.2. Mantle cell lymfom – prognóza a výsledky léčby.....	115
5. Hodgkinův lymfom – obecný úvod.....	146
5.1. Léčba nemocných s HL.....	146
5.2. Hodgkinův lymfom – prognóza a výsledky léčby.....	148
6. Léčba lymfomů a ekonomické aspekty.....	163
7. Závěr a diskuse.....	164
8. Přílohy.....	170
7.1. Literatura.....	170
7.2. Seznam použitých zkratk.....	180

1. Úvod a cíle habilitační práce

1.1. Obecný úvod - lymfomy

Lymfomy jsou nádorová onemocnění vycházející z lymfocytů. Incidence lymfomů setrvale narůstá (cca o 5 % ročně), což dokládají data z registru ÚZIS. V současné době je ročně diagnostikováno v České republice přes 1400 nemocných s nehodgkinskými lymfomy (NHL) a cca 250 nemocných s Hodgkinovým lymfomem (HL). Důvody toho nárůstu nejsou zcela jasné – kromě zlepšování diagnostiky se mohou podílet i vlivy životního prostředí. Z hlediska klasifikace lymfomů je používáno základní dělení na Hodgkinův lymfom a skupinu nehodgkinských lymfomů - ty mohou vycházet z B lymfocytů (90 % NHL) nebo z T-lymfocytů (10 % NHL). Z klinického pohledu pak stále používané dělení dle průběhu onemocnění na lymfomy agresivní a indolentní. Agresivní lymfomy jsou charakteristické tím, že jsou potenciálně vyléčitelné, při selhání terapie je ale osud nemocných často nepříznivý. Naopak většina nemocných s indolentními lymfomy (zejména v pokročilém stádiu v době diagnózy) je současnými léčebnými možnostmi nevyléčitelná, ale velká část z nich může přežít 10 -15 let, často i více.

1.2. Diagnostika lymfomů

Diagnostika i léčba nemocných s lymfomy prochází v posledních letech značným vývojem. Diagnostika se vždy opírá o výsledek biopsie uzliny nebo jiné tkáně. Základní diagnóza lymfomů se provádí histologicky z materiálu fixovaného ve formolu a zalitého do parafinu s využitím imunohistochemické typizace buněk, případně v indikovaných případech s doplněním fluorescenční in situ hybridizace (FISH). Při podezření na lymfom je během odběru diagnostické tkáně velmi vhodné zajistit i nativní materiál na další pomocná speciální vyšetření, která mohou v problematických případech potvrdit, usnadnit či upřesnit diagnózu (například molekulárně genetická vyšetření).

Původní klasifikace lymfomů byly založeny na morfologii (Rappaportova, resp. Kielská klasifikace), následně i na imunologických metodách (Working Formulation a REAL klasifikace). V současné době je standardně používána WHO klasifikace lymfomů, která

kromě morfologie, imunologie využívá i genetických a molekulárně-genetických metod k zařazování jednotlivých typů lymfomů.

Po stanovení diagnózy je nutné zjistit přesný rozsah lymfomu, provést vstupní staging. Jedná se o skupinu vyšetření, která se skládá z vyšetření krevního obrazu, biochemických parametrů (včetně laktát dehydrogenázy, jejíž hodnota koreluje s agresivitou a rozsahem lymfomu), vyšetření kostní dřeně trepanobiopsií. Ze zobrazovacích metod je standardem počítačová tomografie (CT), často v kombinaci s pozitronovou emisní tomografií (PET). Jedná se o metodu, která je založena na vychytávání 18 - fluorodeoxyglukózy (FDG) nádorovými buňkami. Kombinace informací týkajících se morfologie (CT) a aktivity (PET) dělá z tohoto vyšetření ideální nástroj ke zhodnocení aktivity FDG avidních lymfomů. Ne všechny lymfomy ale vychytávají FDG. Mezi rutinně FDG avidní lymfomy patří zejména Hodgkinův lymfom, DLBCL a většina dalších agresivních lymfomů (T-lymfomy, Burkittův lymfom atd.). Je zajímavé, že i indolentní folikulární lymfom (FL) vykazuje poměrně vysokou FDG aviditu (97-100 %), proto i u tohoto typu lze CT/PET vyšetření používat (1).

Z klinického hlediska využíváme CT/PET vyšetření v těchto situacích u PET avidních lymfomů:

- a) v rámci vstupního stagingu k posouzení rozsahu onemocnění
- b) k průběžnému zhodnocení efektu léčby během terapie - tzv. interim PET
- c) ke zhodnocení celkového efektu léčby po jejím skončení

Aktuálně platná hodnotící léčebná kritéria (revidovaná Lugano klasifikace 2014) využívají ke zhodnocení efektu léčby jako základní metodu u FDG avidních lymfomů CT/PET scan (u PET neavidních pak klasická CT kritéria), a to s použitím tzv. Deauvillské škály (DS). Tato škála je založena na porovnávání SUV (standardized uptake value), tedy stupně vychytávání FDG v nádorové tkáni s vychytáváním a srovnává jej se SUV v játrech a v mediastinálním poolu (2).

Léčebná odpověď dle PET/CT dle "Deauvillských" kritérií (Cheson 2014)

5 PS	1,2	3	4,5
V průběhu léčby	CR	Dobrá léčebná odpověď	Pokles akumulace (¹⁸ F)FDG = PR Stejná akumulace (¹⁸ F)FDG = SD Zvýšení akumulace (¹⁸ F)FDG či nová léze = PD
Na konci léčby	CR	Sporná pozitivita (vs. CR)	Pokles akumulace (¹⁸ F)FDG = PR Stejná akumulace (¹⁸ F)FDG = SD Zvýšení akumulace (¹⁸ F)FDG či nová léze = PD

CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilní onemocnění, PD – progresivní onemocnění

1.3. Léčba lymfomů – obecný úvod

V oblasti léčby lymfomů bylo velkým pokrokem zavedení biologické terapie. Její vstup do léčby lymfomů koncem 20. století představoval zásadní milník. Hlavními představiteli této skupiny jsou monoklonální protilátky (MoAb), zejména nejčastěji používaná, chimérická anti CD20 protilátka, rituximab. Mechanismus účinku rituximabu spočívá v indukci protilátkové, na komplementu závislé cytotoxicity a v indukci apoptózy. Kombinace rituximabu a chemoterapie se stala standardem léčby většiny CD20 pozitivních B lymfomů i nemocných s chronickou lymfocytární leukémií (CLL). U celé řady lymfomů – zejména

u nemocných s difúzním B - velkobuněčným lymfomem (DLBCL), folikulárním lymfomem (FL), ale i u pacientů s CLL vedlo přidání rituximabu k chemoterapii nejen k prodloužení doby do progresu oproti standardní chemoterapii, ale i k prodloužení celkového přežití, což je klíčový ukazatel efektivity protinádorové léčby (3-5). I samotná monoterapie rituximabem je účinná například u nemocných s FL a malou nádorovou masou (6).

Rituximab má mnoho pozitivních vlastností, které z něho činí molekulu atraktivní i pro udržovací terapii. Jsou to zejména:

- a) minimální akutní toxicita
- b) žádná významná dlouhodobá, kumulativní toxicita
- c) velmi dobrá tolerance pacienty
- d) dlouhý biologický poločas, který umožňuje jej podávat jej v rámci udržovací léčby v několikaměsíčních intervalech, kdy je stále zajištěna dostatečná účinná hladina léku
- e) nově i možnost subkutánního podání, což jeho aplikaci velmi zjednodušilo

Optimální schéma podávání rituximabu vyplývá z farmakokinetických studií, které prokázaly, že hladina léku $> 25 \mu\text{g/ml}$ je dostatečná pro eliminaci nádorových buněk.

V současné době se používá několik schémat podávání, a to nejčastěji:

- a) 4 dávky po týdně 1x za 6 měsíců po dobu 2 let - dle ECOG 1496 studie (7)
- b) 1 dávka po 2 měsících po dobu 2 let - dle PRIMA studie (8)
- c) 1 dávka po 3 měsících po dobu 2 let - dle EORTC 20981 studie (9)

Dlouhodobé udržování hladiny rituximabu umožňuje průběžně likvidovat reziduální lymfomové buňky, a tím zajistit kontrolu nad onemocněním a zabránit u části nemocných relapsu. Tolerance této terapie je u většiny pacientů velmi dobrá, nejčastějším nežádoucím účinkem této léčby je vyšší riziko infekcí, způsobené přechodnou deplecí B-lymfocytů. Většinou se jedná o klinicky nezávažné a ambulantně zvládnutelné infekce horních dýchacích cest, riziko fatálních infekčních komplikací udržovací léčba rituximabem nezvyšuje. V případě opakovaných infekcí spojených s poklesem hladiny IgG $< 5\text{g/l}$ se léčba rituximabem většinou přerušuje.

Udržovací léčba rituximabem (RM) prokázala svoji klinickou účinnost u nemocných s FL. V rámci léčby 1. linie to bylo na základě výsledků randomizované klinické studie PRIMA (Primary Rituximab and MAintenance), kde byla RM podávána v dávkování 375mg/m² každé

2 měsíce po dobu 2 let. Zajímavé je, že prodloužení doby do progresu (progression free survival – PFS) oproti observaci bylo klinicky poměrně velmi významné (cca o 5,5 let), ale ve studii zatím nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v celkovém přežití (overall survival – OS), a to ani při dlouhodobém sledování (8). Podobné výsledky byly zaznamenány i v relapsu FL, kde podávání RM také vedlo k delšímu PFS, nikoliv ale OS (9).

Druhým lymfomem, kde RM prokázala klinicky významný benefit pro nemocné, je lymfom z buněk pláštěvé zóny (mantle cell lymfom – MCL). Podávání RM po léčbě 1. linie vedlo k významnému prodloužení PFS, ale také OS (10). Rituximab byl zde podáván v rámci studie 1x za 2 měsíce do progresu nebo nepřijatelné toxicity. V podmínkách České republiky je RM u nemocných s MCL podávána 1x za 3 měsíce po dobu 3 let, tedy 12 dávek. Zajímavé je, že u ostatních lymfomů (například DLBCL) efekt udržovací léčby rituximabem nebyl prokázán (11).

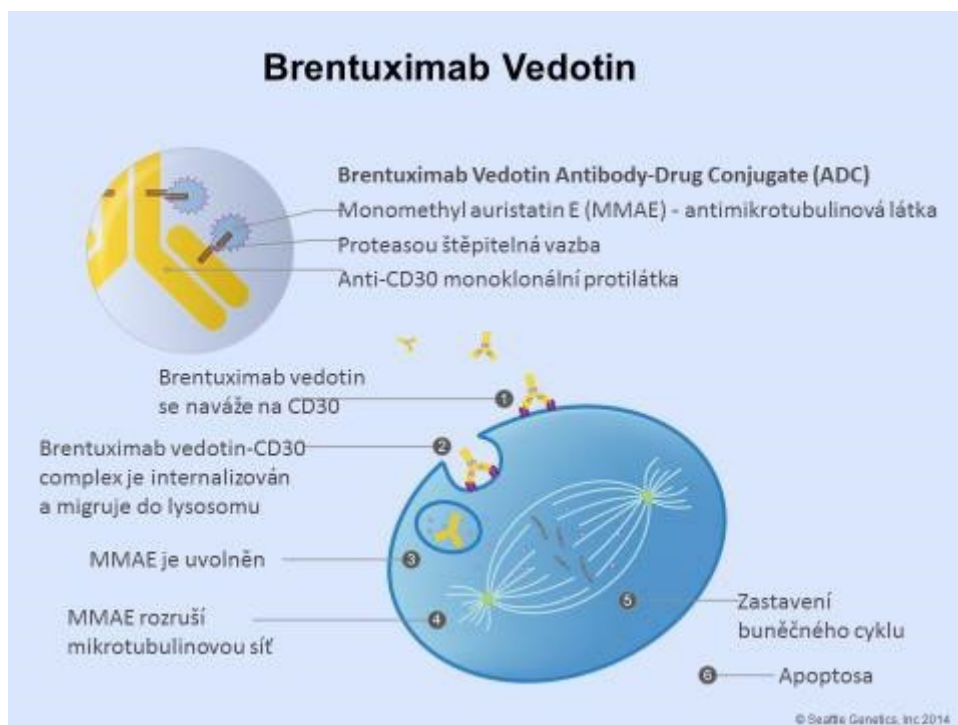
Následně byly uvedeny na trh i další monoklonální protilátky anti CD20 druhé generace, jako je například ofatumumab (ten se v klinické praxi příliš neuplatnil) nebo obinutuzumab. Ten představuje anti CD20 protilátku 2. generace. Rozdíl oproti rituximabu spočívá v odstranění cukerné části v oblasti Fc regionu protilátky, což vede k vyšší afinitě a vyšší aktivaci efektorových buněk a projevuje se vyšší na protilátce závislé cytotoxicitě a fagocytóze. Schéma úpravy je znázorněno na obrázku č.1.



Obr.č.1.: schématické znázornění molekuly obinutuzumabu (použito s laskavostí firmy Roche)

V klinické praxi prokázal obinutuzumab efektivitu zejména u starších nemocných s CLL (kombinace s chlorambucilem vedla ke zlepšení celkového přežití oproti samotnému chlorambucilu), ale i v 1. linii léčby nemocných s FL (12,13). V rámci klinické studie GALLIUM bylo prokázáno prodloužení PFS u kombinační léčby obinutuzumabem s chemoterapií oproti rituximabu s chemoterapií – největší význam měla tato léčba u podskupiny nemocných se středním a vysokým rizikem dle prognostického indexu FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Zatím poslední klinicky významnou indikací této protilátky jsou nemocní s tzv. rituximab refrakterním FL. Jedná se o skupinu nemocných, kde došlo k selhání léčby rituximabem během jejího podávání nebo do 6 měsíců od ukončení. V této indikaci kombinace obinutuzumabu s bendamustinem prokázala klinicky významný benefit oproti do té doby standardní monoterapii bendamustinem, a to i z hlediska významně delšího celkového přežití (14).

Kromě samotných „tzv. “nahých“ monoklonálních protilátek existují i konjugované MoAb. Do této skupiny patří zejména brentuximab vedotin (BV), konjugát anti CD30 monoklonální protilátky a neurotoxinu monomethyl auristatinu E (MMAE), který nachází uplatnění v léčbě CD30 pozitivních lymfomů - zejména u nemocných s HL a s T-lymfomy (8,9). Schéma mechanismu působení BV je znázorněno na obrázku č.2.



Obr. č.2 – mechanismus působení brentuximab vedotinu (použito s laskavostí firmy Seattle-Genetics)

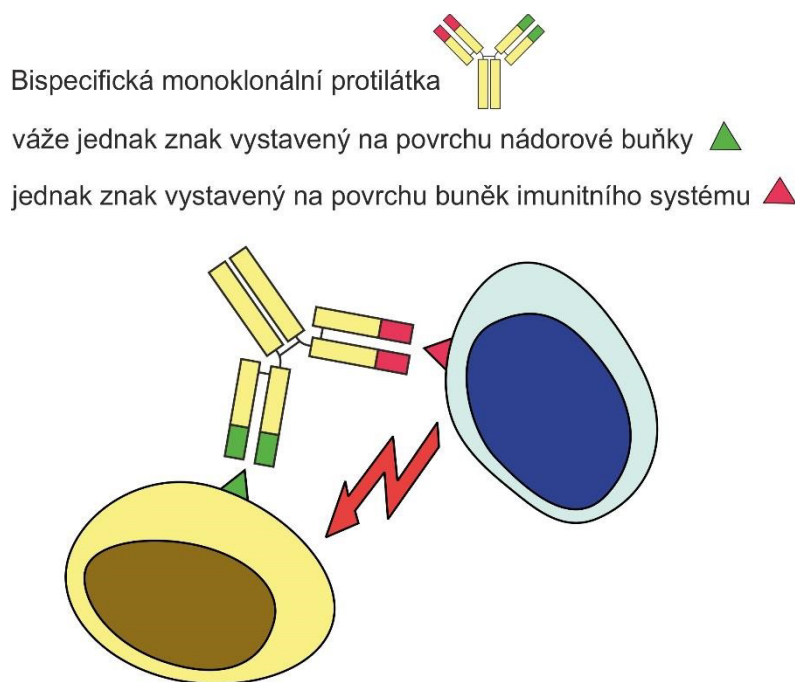
Další zajímavou molekulou je polatuzumab vedotin – konjugát anti CD79b a MMAE, který je testován zatím zejména u pacientů s DLBCL a v kombinaci s bendamustinem a rituximabem

(BR) prokázal statisticky významné prodloužení OS oproti dosud standardní kombinaci BR. Velký rozvoj v posledních letech zaznamenává i tzv. cílená terapie „malými molekulami“.

Jedná se o léky jako např.:

- Inhibitory Brutonovy kinázy - ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib – léky působící inhibicí signalizace přes B - buněčný receptor (BCR)
- Inhibitory fosfatidylinositol 3 kinázy (a jejich isoform) – idelalisib, copanlisib, duvelisib, piasclisib – léky působící také inhibicí signalizace BCR
- Imunomodulační léky – zejména lenalidomid – se schopností aktivovat imunitní buňky, NK a T-lymfocyty
- Inhibitory proteazomu – bortezomib, karfilzomib

- e) Inhibitory imunitních kontrolních bodů (tzv. checkpoint inhibitory) – například anti PD-1 inhibitory – nivolumab, pembrolizumab, avelumab – léky působící přes receptory programované smrti buněk
- f) Bispecifické protilátky – například blinatumomab (vázající anti CD19 a CD3) nebo monsunetuzumab - protilátka vázající anti CD20 a CD3 na povrchu T lymfocytů; mechanismus účinku bispecifické protilátky je zobrazen na obr.č.3
- g) CAR-T – imunoterapie T-lymfocyty s geneticky upraveným chimérickým antigenním receptorem (například axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel nebo lisocabtagene maraleucel).



Dochází k aktivaci buněk imunitního systému
 a cílené likvidaci nádorových buněk (nesoucích daný znak) ▲
 Obr. č.3 – mechanismus účinku bispecifické protilátky

Velkou výhodou těchto molekul oproti chemoterapii je relativně selektivní působení na nádorové elementy s menším podílem nežádoucích účinků. Přitom některé z nich nemají přímý protinádorový efekt (například lenalidomid), ale fungují prostřednictvím stimulace imunitního systému nemocného (18).

Při klinickém vývoji těchto léků nutno poznamenat, že zdaleka ne všechny cesty výzkumu v této oblasti jsou provázeny jen úspěchy; celá řada výzkumných projektů vyústila bohužel

v negativní výsledek. Ale i tyto projekty jsou z hlediska vývoje léčby nemocných s lymfomy velmi cenné: často lze nalézt při negativním výsledku výzkumu podskupinu nemocných, která může z experimentální terapie profitovat a ta se stane předmětem dalšího testování.

1.4. Cíle habilitační práce

Cílem této práce je popsat vývoj v oblasti diagnostiky a léčby u základních typů lymfomů, a to u těchto klinických jednotek:

- a) Difuzní B – velkobuněčný lymfom (DLBCL)
- b) Folikulární lymfom (FL)
- c) Lymfom z buněk pláštěvé zóny (MCL)
- d) Hodgkinův lymfom (HL)

Habilitační práce je koncipována jako soubor publikací, které byly autorem publikovány nebo ve kterých byl autor spoluřešitelem daného výzkumného projektu. Teoretický úvod do problematiky daného typu lymfomu uveden vždy v úvodu dané kapitoly. Přehled literatury je uveden souhrnně na konci habilitační práce.

2. Difúzní B - velkobuněčný lymfom (DLBCL) – obecný úvod

DLBCL je v západní populaci jednoznačně nejčastějším typem NHL. V České republice dle dat z registru NiHiL České Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) představuje cca 40 % všech NHL. Klinicky se jedná o agresivní lymfom, kde většina nemocných vyžaduje prakticky ihned terapii. Velkým posunem v pohledu na nemocné s DLBCL bylo rozdělení typů DLBCL z hlediska biologické povahy. Je známo, že DLBCL není uniformní histologickou a biologickou jednotkou. Paralelní analýzou více genů pomocí cDNA microarray (DNA čipů) lze rozlišit minimálně 3 podskupiny DLBCL, které se liší svou biologii i prognózou (19).

- a) DLBCL z buněk germinálního centra - germinal centre B cell like – GCB typ (s lepší prognózou)

- b) DLBCL z aktivovaných B-buněk - activated B-cell type – ABC typ (s horší prognózou)
- c) Typ 3 (prognóza je většinou příznivá)

Profil genové exprese nádoru lze stanovit několika metodami, například metodou technologie nanostring. Jelikož se ale jedná o technicky i finančně velmi náročnou metodu, v klinické praxi používáme zástupné metody rozdělení subtypů DLBCL. Nejčastěji používanou metodou je imunohistochemické (IHCH) vyšetření. Algoritmů je několik, v České republice se nejčastěji používá IHCH algoritmus dle Hansové, který rozděluje nemocné s DLBCL na dva základní typy:

- a) GCB typ – DLBCL z nezralých buněk germinálního centra
- b) non-GCB typ – DLBCL ze zralých buněk mimo germinální centrum

Základním klinickým prognostickým indexem používaným pro nemocné s DLBCL je IPI (International Prognostic Index), který zahrnuje tyto ukazatele (20):

Rizikové faktory pro stanovení IPI:

- Věk > 60 let
- Mimouzlinové postižení > 1 oblasti
- Klinické stádium III nebo IV
- LDH > normu
- Výkonnostní stav (performance status) dle WHO > 1

Nemocné tak můžeme rozdělit na 4 prognosticky odlišné podskupiny:

Riziko	IPI skóre	5leté přežití	Četnost kompletních léčebných odpovědí
nízké riziko	0 – 1	73 %	87 %
nižší střední riziko	2	51 %	67 %
vyšší střední riziko	3	43 %	55 %
vysoké riziko	4 – 5	26 %	44 %

Existuje celá řada dalších prognostických skóre pro nemocné s DLBCL (např. AA-IPI, R-IPI, NCCN-IPI atd.), které se snaží rozdělit nemocné z hlediska prognózy. U starších nemocných s DLBCL byl z dat KLS koncipován klinicky jednoduchý nový prognostický index ABE-3. Na základě hodnocení dat 443 pacientů léčených chemoterapií R-CHOP byl vytvořen index, který stratifikuje nemocné do tří kategorií rizika (nízké, střední, vysoké). Skóre bylo následně validováno na nezávislé kohortě 162 nemocných. Prognóza celkového přežití závisí na přítomnosti tří rizikových faktorů: pokročilého věku (**A**ge), přítomnosti nádorové masy (**B**ulk) a stavu tělesné kondice dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Skóre bylo vytvořeno za účelem predikce celkového přežití (OS) tří let od data diagnózy. Vzhledem k různé váze jednotlivých faktorů nerozhoduje o rizikové skupině pouze prostý součet rizikových faktorů, ale také jejich kombinace (21). Z praktického pohledu bohužel většina z těchto indexů má prognostický, nikoliv prediktivní význam, neovlivňuje tedy volbu následné terapie.

V posledních letech došlo k posunu v diagnostice DLBCL i z hlediska genetického. Bylo zjištěno, že současná přítomnost IHCH exprese některých bílkovin (dvojitá exprese BCL2 a MYC proteinu) či současné genetické změny zjištěné pomocí FISH (double hit, triple hit lymfomy) jsou spojeny s agresivnějším chováním lymfomu a také s horší prognózou.

Vznikly tak nové prognostické podskupiny:

- a) Double hit lymfomy (současná přítomnost přestavby BCL2 (18q21) nebo BCL6 (3q27) s obligatorní přestavbou MYC (8q24)
- b) Triple hit lymfomy (současná přítomnost přestavby všech tří genů: BCL2 (18q21) + BCL6 (3q27) s obligatorní přestavbou MYC (8q24)

Nemocní s těmito subtypy DLBCL mají obecně horší prognózu, bohužel možnosti odlišné léčby oproti standardní terapii jsou zatím velmi omezené.

2.1. Léčba nemocných s DLBCL

Od 70. let 20. století byl standardem v terapii DLBCL režim CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). Až po více jak 30 letech bylo dosaženo zlepšení

výsledků terapie nemocných s DLBCL, a to přidáním monoklonální protilátky anti CD20, rituximabu (režim R-CHOP). Na základě randomizované studie fáze III u starších nemocných s DLBCL bylo prokázáno zlepšení celkového přežití a režim R-CHOP se tak stal standardem terapie DLBCL (3). I přes celou řadu pokusů zlepšit výsledky léčby žádný z jiných režimů výsledky R-CHOP nepřekonal. U mladších nemocných s vyšším rizikem dle IPI existují data o významu intenzivní chemoterapie s následnou autologní transplantací. I v České republice jsme vytvořili protokol intenzivní léčby (R-MegaCHOP/ESHAP/BEAM) pro tuto skupinu nemocných s příznivými výsledky zejména u mladších nemocných do 45 let (22).

V léčbě relapsu onemocnění je u mladších nemocných standardem podání záchranné chemoterapie s cisplatinou nebo karboplatinou (režimy R-ICE, R-ESHAP, R-GDP atd.) s následnou autologní transplantací. V případě dalších relapsů lze u mladších nemocných zvážit i alogenní transplantaci, i když její výsledky nejsou příliš uspokojivé a dlouhodobě přežívá jen cca 30 % nemocných. Recentně je v této oblasti podáván polatuzumab vedotin, který v kombinaci s BR vykazuje velmi nadějně výsledky (17). Nově je testován i tafasitamab (MOR208) – monoklonální protilátka anti CD19. Tento antigen je exprimován na povrchu Blymfocytů - podobně jako CD20. Z preklinických studií je patrné, že antigen CD19 ovlivňuje signalizaci přes B-buněčný receptor, což je významné pro přežívání B-buněk. In vitro je u tohoto léku významná především ADCC a na protilátce závislá fagocytóza (ADCP – antibodydependent cellular phagocytosis). Tafasitamab je aktuálně testován u nemocných s relabujícími DLBCL, kde v kombinaci s lenalidomidem vykazuje velmi slibnou efektivitu (studie L-MIND). Protilátka anti CD19 může být klinicky zajímavá i u nemocných, kde vlivem opakované expozice rituximabu došlo ke vzniku CD20 negativity a kde již anti CD20 protilátky nelze klinicky využít.

Zcela zásadní pak může být vstup CAR-T terapie do léčby nemocných s relapsem DLBCL. Jedná se o podání geneticky upravených T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem. Aktuálně jsou testovány zejména tisagenlecleucel a axicabtagen ciloleucel - výsledky studií vypadají velmi slibně. I přes poměrně významnou toxicitu jsou tyto léky účinné i u refrakterních nemocných a cca 40 % z nich dlouhodobě přežívá (23,24). V České republice již v současné době máme k dispozici tisagenlecleucel a axicabtagen ciloleucel

pro nemocné s relabujícím nebo refrakterním (R/R) DLBCL, a to po selhání minimálně 2 předchozích linií léčby.

Možnosti léčby relapsu u starších nemocných s přidruženými onemocněními jsou velmi omezené a prognóza těchto pacientů je špatná – přežití těchto nemocných se pohybuje kolem

6-12 měsíců. V terapii se uplatňují kombinace BR (nově event. s přidáním polatuzumab vedotinu), event. režimy s gemcitabinem.

Samostatnou kapitolou je pak léčba agresivních lymfomů u nemocných s imunodeficitu (jako je např. hyper IgE syndrom nebo u HIV-pozitivních). U těchto nemocných je maximální potřeba podpůrné terapie ke zvládnutí rizik léčby souvisejících s imunodeficitem (25).

2.2. DLBCL – prognostické faktory a výsledky léčby

1. Procházka V, Pytlík R, Janíková A, Belada D, Šálek D, Papajík T, Campr V, Fürst T, Furstová J, Trněný M. A new prognostic score for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: the prognostic role of blood monocyte and lymphocyte counts is absent. *PLoS One*. 2014 Jul 24;9(7):e102594.

V této publikaci byl testován význam absolutního počtu lymfocytů (ALC) a monocytů (AMC) na prognózu u nemocných s DLBCL léčených režimem R-CHOP. Retrospektivní analýzou 443 nemocných s DLBCL nebyl potvrzen negativní prognostický význam ALC a AMC. Jako negativní prognostické faktory se v multivariátní analýze objevily: ECOG performance stav, věk a bulky postižení. Tyto faktory pak byly použity pro nové prognostické skóre (ABE-3), které rozdělilo skupinu nemocných dle prognózy do 3 podskupin – nízkého, středního a vysokého rizika s pravděpodobností 3-letého celkového přežití 91,9 %, 67,2. % resp. 36,2 %).

Obdobné výsledky byly získány rozdělením do 4 rizikových skupin. Oba prognostické systémy se pak ukázaly lepší než dosud užívané. Výsledky byly následně úspěšně validovány na sestavě 162 nemocných s podobnými klinickými charakteristikami.

2. Belada D, Smolej L, Hrudková M, Štěpánková P, Sýkorová A, Žák P, Bukač J, Malý J.: Addition of Rituximab Significantly Improves Outcomes in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma - a Single-center, Retrospective Study. Acta Medica (Hradec Kralove). 2007;50(2):113-118.

Tato práce prezentuje výsledky léčby nemocných s DLBCL na jednom pracovišti (FN Hradec Králové) a posuzuje význam přidání rituximabu k režimu CHOP v léčbě nemocných s DLBCL v 1. linii léčby v běžné klinické praxi. Analýza prokázala jednoznačný význam přidání rituximabu k režimu CHOP, a to jak z hlediska vyššího procenta dosažených kompletních remisí (93 % vs. 73 %, $p=0,02$), tak i z hlediska významně delšího PFS (medián nedosažen u R-CHOP vs. 26,1 měsíců po podání CHOP; $p=0,04$). Tyto výsledky potvrdily závěry z mezinárodní klinické studie fáze III (GELA LNH 98-5), která stanovila režim R-CHOP jako standard v léčbě nemocných s nově diagnostikovaným DLBCL (3).

3. Pytlík R, Belada D, Kubáčková K, Vášová I, Kozák T, Pirnos J, Bolomská I, Matuška M, Příbylová J, Campr V, Burešová L, Sýkorová A, Berková A, Klener P, Trněný M; Czech Lymphoma Study Group. Leuk Lymphoma Treatment of high-risk aggressive B-cell nonHodgkin lymphomas with rituximab, intensive induction and high-dose consolidation: longterm analysis of the R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM Trial. Leuk Lymphoma 2015 Jan;56(1):5764.

Tato publikace prezentuje výsledky protokolu, který byl vytvořen v rámci KLS – a to režim RMegaCHOP-R-ESAP-BEAM. Jedná se o intenzivní sekvenční chemoterapii s následnou autologní transplantací. Léčba byla určena pro nemocné s nově diagnostikovaným DLBCL, primárním mediastinálním B-lymfomem (PMBL), respektive FL gr.3, a to středně vysokého a vysokého rizika dle věkově upraveného IPI (aaIPI 2-3). Soubor tvořilo celkem 105 nemocných. Pětileté PFS celého souboru bylo 72 % (u DLBCL podskupiny 60 %, u PMBL pak 89 %). Jako nezávislý prognostický ukazatel byl identifikován jen věk - nemocní ve věku do 45 let včetně měli 5 -ti leté PFS 90 % oproti skupině nad 45 let, kde 5 -ti leté PFS dosáhlo jen 54 %. Na základě těchto výsledků se tento režim využívá v běžné klinické praxi, a to u podskupiny rizikových nemocných s DLBCL do 45 let věku.

4. Belada D, Smolej L, Štěpánková P, Králíčková P, Freiburger T.: Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with hyper-IgE syndrome: Successful treatment with risk-adapted rituximab-based immunochemotherapy. *Leuk Res.* 2010 Sep;34(9):e232-4.

Jedná se o unikátní publikaci prezentující výsledky léčby nemocného s hyper-IgE syndromem a současně DLBCL. Hyper-IgE syndrom je závažný imunodeficitní stav, který vede jednak k vysokému riziku infekcí, současně predisponuje nemocné asi 259x vyššímu riziku vzniku lymfomu. Diagnóza je založena na genetickém průkazu bodové mutace c.1259A>C v exonu 340 DNA vázající domény v signální dráze STAT-3. Léčba těchto nemocných je velmi riziková a komplikovaná a vyžaduje maximální podpůrnou terapii. Publikovaný případ ukazuje na úspěšnou léčbu nemocného s DLBCL režimem R-CHOP.

3. Folikulární lymfom – obecný úvod

Folikulární lymfom (FL) je klinicky nejčastějším typem indolentního NHL a druhým nejčastějším lymfomem v České republice – tvoří cca 20 % případů všech NHL. Podle procentuálního zastoupení centroblastů rozlišujeme histologicky FL grade 1-2, FL gr.3A a 3B. Zatímco FL grade 1-3A jsou řazeny mezi indolentní lymfomy, FL grade 3B patří mezi agresivní

NHL a měl by být léčen dle pravidel pro DLBCL.

Nemocné s FL můžeme dle rozsahu onemocnění rozdělit do několika podskupin. Nejčastěji používaným stratifikačním systémem je FLIPI index.

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI:

- Věk > 60 let
- Ann-Arbor stádium III-IV
- LDH > normu
- Postižení více než 4 oblasti lymfatických
- Koncentrace hemoglobinu (Hb) < 120 g/l

Nemocné tak můžeme rozdělit do základních 3 prognostických podskupin:

Riziková skupina	FLIPI skóre	5leté přežití	10leté přežití
nízké riziko	0 – 1	90,6 %	70,7 %
střední riziko	2	77,6 %	51 %
vysoké riziko	≥ 3	52,5 %	35,5 %

Existuje celá řada dalších prognostických indexů (FLIPI-2 index, PRIMA-PI atd.), která se snaží rozdělit nemocné podle prognózy; bohužel obecně celkový význam této stratifikace na volbu terapie je zatím minimální.

3.1. Léčba nemocných s FL

Většina nemocných s FL je diagnostikována v pokročilém stádiu III nebo IV. Vlastnímu zahájení léčby nemocných s FL v pokročilém stádiu často předchází období, kdy lze nemocné jen sledovat a systémová terapie není indikována. Klinickými studiemi bylo prokázáno, že časné zahájení terapie u pacientů s malou nádorovou masou není spojeno s lepším celkovým přežitím oproti skupině nemocných, kteří byli sledováni a léčba byla zahájena až v okamžiku symptomatického onemocnění. Část těchto nemocných s pokročilým stádiem FL a malou nádorovou masou může být léčena rituximabem v monoterapii. Tato léčba prodlužuje období do progresu a do okamžiku nutnosti zahájení další systémové terapie, neovlivňuje ale celkové přežití nemocných (6).

Systémová terapie (nejčastěji imunochemoterapie) je indikována při splnění některého z tzv. GELF (Groupe pour l' Etude de Lymphome Folliculaire) kritérií velké nádorové masy. Standardem terapie 1. linie u nemocných v pokročilém stádiu FL je v současné době imunochemoterapie. Nejčastěji používaným režimem je R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison). Alternativou pro nemocné zejména s kardiálními komorbiditami a rizikem antracyklinové toxicity doxorubicinu je podání režimu BR. U starších, komorbidních nemocných pak volíme nejčastěji terapii R-COP (rituximab, cyklofosfamid, vincristin, prednison), která je šetrnější. Přímé srovnání účinnosti/bezpečnosti těchto 3 režimů nemáme, existují ale data ukazující na vyšší riziko toxicity při kombinaci bendamustinu a anti CD20 protilátek v 1. linii léčby (12). Z tohoto důvodu v současné době v České republice (ČR) preferujeme v 1. linii léčby režim R-CHOP. U pacientů, kde je léčbou 1. linie dosaženo parciální nebo kompletní remise (PR nebo CR), je indikována udržovací léčba rituximabem, a to ve frekvenci po 2-3měsících (M) po dobu 2 let (tedy 8-12 dávek). V registrační studii PRIMA bylo používáno dávkování po 2M (tedy celkem 12 dávek), ale existují data prokazující srovnatelnou účinnost jen 8 podání udržovací léčby po 3M po dobu 2 let (26). Význam udržovací léčby rituximabem u FL nemocných byl potvrzen i z dat KLS, a to jak u celé skupiny, tak i u podskupiny starších nemocných s FL (26,27).

Dalším krokem ke zlepšování výsledků je použití obinutuzumabu místo rituximabu v léčbě 1. linie FL. Obinutuzumab je anti CD20 protilátka 2. generace. Oproti rituximabu vykazuje

in vitro výrazně vyšší na protilátce závislou cytotoxicitu a více indukuje apoptózu. Naopak na komplementu závislá cytotoxicita je oproti rituximabu nižší. Přímé srovnání účinnosti obou monoklonálních protilátek bylo provedeno v rámci mezinárodní, randomizované studie fáze III – GALLIUM. Primárním cílem studie byla doba do progresu u pacientů s FL. Výsledky studie GALLIUM prokázaly splnění primárního cíle studie: při mediánu sledování souboru 34,5 měsíců bylo podání G-CHEMO u nemocných s FL spojeno s výrazně lepším 3-letým obdobím bez progresu (PFS). Bez progresu bylo 80 % nemocných po G-CHEMO oproti 73,3 % po léčbě R-CHEMO. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p=0,0012$). Vzhledem ke krátkému sledování a indolentní povaze FL zatím nebyl mezi oběma skupinami prokázán rozdíl v celkovém přežití (12).

Léčba relabujícího a refrakterního FL

Jak bylo zmíněno již v úvodu, charakteristickým rysem FL je tendence k relapsu onemocnění. Z hlediska prognózy je nejhorší skupinou nemocných s časnou progresí lymfomu během nebo brzy po skončení indukční léčby. Index, který popisuje tuto prognosticky nepříznivou skupinu, se označuje jako POD 24 (progression of disease within 24 months). Nemocní, u kterých dojde k relapsu/progresi do 24 měsíců, mají signifikantně horší prognózu než ostatní, u kterých dojde k selhání terapie později (28). Zajímavým zjištěním ze subanalýzy studie GALLIUM byla skutečnost, že v rameni G-CHEMO bylo významně méně nemocných s časnou progresí do 24 měsíců oproti rameni R-CHEMO (10,1 % vs. 17,4 %; HR 0,46), což je z klinického hlediska velmi podstatný aspekt (12). Přestože dokážeme tuto skupinu následně popsat a je známo, že čím dříve k selhání terapie po zahájení léčby dojde, tím je prognóza nemocného horší, zatím bohužel nedokážeme dle existujících prognostických indexů a biomarkerů v úvodu léčby tuto podskupinu identifikovat.

Za tzv. „rituximab refrakterní“ nemocné pak považujeme pacienty, u kterých došlo k selhání terapie během léčby rituximabem a chemoterapií nebo do 6M po jejím skončení. Tato definice je čistě arbitrární, ale v současné době je obecně uznávána. Pokud dojde k selhání terapie déle jak za 6M od skončení, hovoříme pak o relapsu onemocnění.

Léčba relabujícího FL

Možnosti terapie nemocných s relapsem FL jsou poměrně velmi široké. Při výběru vhodné terapie vždy zohledňujeme několik faktorů: délku trvání efektu léčby předchozí linie, věk, stav, komorbiditů nemocného, aktuální rozsah lymfomu a v neposlední řadě i představu a přání nemocného z hlediska strategie terapie. V obecné praxi v České republice je standardní terapií 1. relapsu FL opět imunochemoterapie: pokud v rámci léčby 1. linie byl podán režim R-CHOP, pak v relapsu nejčastěji používáme režim BR (a naopak). U mladších nemocných, zejména při časném relapsu onemocnění, je indikována záchranná terapie režimy na bázi cisplatin (např. R-ESHAP, R-GDP, R-DHAP, R-ICE) s následným provedením autologní transplantace. Při dalších relapsech FL u mladších nemocných přichází v úvahu i provedení alogenní transplantace. U všech nemocných, kde terapií relapsu bylo dosaženo PR/CR, je na zvážení podání udržovací léčby rituximabem, a to po 3M po dobu 2 let (tedy 8 dávek).

Léčba refrakterního FL

Prognóza nemocných s refrakterním FL byla dlouhodobě velmi neuspokojivá. Standardem léčby těchto nemocných bylo v minulosti podání bendamustinu v monoterapii. Medián doby do progresu dosahoval ale jen cca 9 měsíců (29). Ofatumomab v této indikaci neprokázal významnou efektivitu. Idelalisib v této indikaci prokazuje určitou efektivitu (medián PFS 11 měsíců), ale léčba může být spojena s riziky specifické toxicity – zejména průjmy, reaktive CMV, pneumonitida (30). Velkým pokrokem v léčbě nemocných s refrakterním FL byly prezentované výsledky mezinárodní, randomizované studie fáze III - GADOLIN. Tato studie randomizovala nemocné s rituximab refrakterními FL 1:1 mezi v té době standardní terapií bendamustinem v monoterapii (kontrolní rameno) a kombinaci bendamustin + obinutuzumab (BG) s následnou udržovací terapií obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let. Udržovací léčba se opět týkala jen nemocných, kteří dosáhli CR nebo PR po indukční léčbě BG. Z publikovaných výsledků studie je patrné, že primárního cíle studie bylo dosaženo. Medián PFS u kontrolního ramene s bendamustinem byl 13,8 měsíců, v experimentálním rameni nebyl zatím dosažen. Tento rozdíl byl statisticky významně signifikantní: $p < 0,0001$, HR (95 % CI) 0,48 (0,34-0,68).

Tento výrazný rozdíl se následně promítnul i do signifikantně delšího celkového přežití u ramene BG. Zajímavostí studie bylo, že počet dosažených léčebných odpovědí byl

srovnatelný mezi oběma rameny. Z analýz minimální reziduální nemoci je ale patrné, že nemocní po léčbě B-G dosahují ve větším procentu MRD negativity a tento efekt jen následně potencionován udržovací terapií obinutuzumabem (14).

3.2. Folikulární lymfom – výsledky léčby

1. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P et al.: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.

Publikace prezentuje výsledky mezinárodní, randomizované klinické studie fáze III – PRIMA (Primary RiTuximab and MAintenance). Celkem 1217 nemocných s FL, kteří dosáhli indukční imunochemoterapií CR/PR, byli randomizováni mezi observaci (standardní rameno) a

udržovací léčbu rituximabem, a to po 2M po dobu 2 let. Při mediánu sledování 36 měsíců bylo dosaženo PFS u 74 % nemocných v experimentálním rameni oproti 57,6 % v observační větvi (HR 0,55, $p < 0,0001$). Na základě těchto výsledků se udržovací léčba rituximabem stala standardem pro většinu nemocných FL po indukční léčbě 1. linie, kterou dosáhli CR/PR.

2. Janiková A, Bortlíček Z, Campr V, Kopalová N, Benešová K, Belada D, Procházka V, Pytlík R, Vokurka S, Pirnos J, Ďuraš J, Mociková H, Mayer J, Trněný M.: Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2350-6.

Tato práce z dat KLS se zabývá v literatuře velmi málo studovanou problematikou významu přidání rituximabu k radioterapii (RT) u nemocných s časnými stádii FL. Celkem bylo retrospektivně analyzováno 93 nemocných z registru NIHiL, z toho 65 bylo léčeno samotnou RT, dalších 14 samotným rituximabem a 14 kombinací rituximabu + RT. Medián PFS byl 3,3 roků u RT, nebyl nedosažen u ramene rituximab + RT, resp. 4,9 let u samotného rituximabu. Význam na celkové přežití nemocných nebyl shledán. Publikace uzavírá, že

přidání rituximabu k RT zlepšuje lokální kontrolu lymfomu, ale pro definitivní zhodnocení přínosu by byla nutná randomizovaná klinická studie srovnávající oba přístupy.

3. Belada D, Procházka V, Janiková A, Campr V, Blahovcová P, Pytlík R, Sýkorová A, Klener P, Benešová K, Pirnos J, Ďuraš J, Mociková H, Trněný M.: The influence of maintenance therapy of rituximab on the survival of elderly patients with follicular lymphoma. A retrospective analysis from the database of the Czech Lymphoma Study Group. *Leuk Res.* 2018 Oct;73:2938

Publikace prezentuje význam udržovací léčby rituximabem u skupiny starších nemocných >65 let s FL z dat registru KLS a současně zkoumá význam indukčního režimu imunochemoterapie (R-CHOP vs. R-CVP). Z výsledků analýzy celkem 232 nemocných s FL byl prokázán význam udržovací léčby rituximabem, a to jak z hlediska PFS, tak i z hlediska OS. Pravděpodobnosti pětiletého celkového přežití byla 83,7 % u skupiny s RM oproti 64,3 % u observace ($p=0,0012$).

Indukční režim R-CHOP byl účinnější než R-CVP. Nemocní, kteří dosáhli kompletní remise po indukční terapii, měli lepší osud než nemocní, kteří dosáhli jen parciální remise (90,6 % vs. 68,3 %; $p=0,0019$). Studie tak prokázala jednoznačný benefit RM u skupiny starších nemocných s FL nad 65 let věku.

4. Janiková A, Bortlíček Z, Campr V, Kopalová N, Benešová K, Hamouzová J, Belada D, Procházka V, Pytlík R, Vokurka S, Pirnos J, Ďuraš J, Mociková H, Mayer J, Trněný M.: Impact of rituximab maintenance and maintenance schedule on prognosis in first-line treatment of follicular lymphoma. Retrospective analysis from Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database. *Leuk Lymphoma.* 2016 May;57(5):1094-103.

Tato práce zkoumala význam udržovací léčby rituximabem (RM) u celé skupiny nemocných s FL, ale jen po použití režimu R-CHOP v první linii léčby. Současně studovala i srovnání dvou nejčastěji používaných schémat udržovací léčby: jednou za 2 měsíce, resp. jednou za 3 měsíce, po dobu 2 let (tedy 12 respektive 8 dávek rituximabu). Z výsledků je patrné, že podávání RM vedlo ke statisticky delšímu 5- ti letému PFS (74,1 % vs. 52,3 %; $p<0,001$), ale i OS (93,8 % vs. 87,5 %; $p=0,005$) ve prospěch ramene s RM. Nebyl ale shledán rozdíl v efektivitě podávání RM po 2 resp. 3 měsících. Oba způsoby podání

přinášejí srovnatelný benefit. V klinické praxi se tak uplatňuje ekonomicky výhodnější režim podávání RM po 3 měsících.

5. Janíková A, Bortlíček Z, Campr V, Kopalová N, Benešová K, Hamouzova M, Belada D, Procházka V, Pytlík R, Vokurka S, Pírnos J, Ďuraš J, Mociková H, Mayer J, Trněný M.: The incidence of biopsy-proven transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective analysis from the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database. *Ann Hematol.* 2018 Apr;97(4):669-678.

Cílem této práce bylo posoudit incidenci, rizikové faktory a osud nemocných s biopsicky ověřenou histologickou transformací (HT) folikulárního lymfomu v éře rituximabu. Analýzou dat registru KLS bylo identifikováno celkem 58 nemocných s histologicky verifikovanou HT s mediánem vzniku 3 roky od diagnózy. Pravděpodobnost HT byla 4 % v pěti letech. Medián celkového přežití od HT byl jen 2,5 roků a osud nemocných s HT byl obecně výrazně horší než u skupiny, kde HTG nebyla zaznamenána. Udržovací léčba rituximabem vedla ke snížení rizika HT oproti observaci (HR 3,29; $p=0,033$). Riziko HT se tak v éře rituximabu snižuje, přesto osud nemocných s HT je nadále prognosticky nepříznivý.

6. Procházka V, Papajík T, Janíková A, Belada D, Kozák T, Šálek D, Sýkorová A, Móciková H, Campr V, Dlouhá J, Langová K, Fürst T, Trněný M.: Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. *M.Leuk Lymphoma.* 2017 Mar;58(3):601613

Tato práce z registru dat KLS se zaměřuje na srovnání výsledků léčby nemocných se středním a vysokým rizikem dle FLIPI a srovnává retrospektivně na principu párové analýzy intenzivní sekvenční režim (48 nemocných) oproti standardnímu režimu R-CHOP (kontrolní skupina, 144 nemocných). Intenzivní sekvenční imunochemoterapií bylo dosaženo vyššího procenta kompletních remisí (91,7 % vs. 74,1 %), lepšího 5- ti letého PFS (83,2 % vs. 60,3 %) ve prospěch intenzivní léčby. Nebyl ale shledán rozdíl v celkovém přežití (100 % vs. 92,1 %, $p=0,22$). Lze tedy shrnout, že intenzivní indukční léčba vede k lepší dlouhodobé kontrole lymfomu, ale bez rozdílu v celkovém přežití. Do budoucna je tak

otázkou, zda neselektovat podskupinu s velmi vysokým rizikem, která by z intenzivní léčby mohla profitovat.

4. Lymfom z buněk pláštěvé zóny - obecný úvod

Mantle cell lymfom (MCL) - lymfom z buněk pláštěvé zóny - je klinicky méně příznivý typ NHL. Představuje cca 6 % NHL. Typicky postihuje nemocné kolem 60. roku věku. Onemocnění má sklon k mimouzlinovému šíření včetně postižení kostní dřeně a gastrointestinálního traktu. Diagnóza se opírá o typickou cytogenetickou aberaci: translokaci t(11;14)(q13;q32) vedoucí ke zvýšené expresi cyklinu D1.

K rozdělení nemocných z hlediska prognózy využíváme prognostického indexu MIPI.

Rizikové faktory pro stanovení MIPI

- věk
- performance status dle ECOG
- LDH
- počet leukocytů

Body	Věk	ECOG	LDH/norma	Počet leukocyte
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59		0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1,0-1,49	10-14,9
3	70 a více		1,5 a více	15 a více

Součet bodů dle předchozí tabulky	Stanovené riziko	Medián přežití
0-3	nízké	nedosažen
4-5	střední	51 měsíc
6-11	vysoké	29 měsíců

4.1. Léčba nemocných s MCL

Většina nemocných s nově diagnostikovaným onemocněním vyžaduje ihned léčbu. Malá část nemocných s indolentním charakterem může být zpočátku jen sledována. Standardem léčby nemocných v první linii je u mladších pacientů kombinace intenzifikované terapie založené na anthracyklinech s vysokodávkovaným cytarabinem, vždy v kombinaci s rituximabem. Nejčastěji jsou užívány protokoly R-CHOP s alternací s R-DHAP, event. Nordický protokol nebo R-hyperCVAD/R-HD-MTX- Ara-C. Jako konsolidace je u mladších nemocných

využívána autologní transplantace periferních kmenových buněk s následnou udržovací terapií rituximabem po 3 měsících po dobu 3 let. Po této léčbě je medián doby do první progresy kolem 8-10 let (31). Starší nemocné léčíme v úvodu kombinací rituximabu a chemoterapie (CHOP, bendamustin), s následnou udržovací terapií rituximabem, opět po 3 měsících po 3 roky. U mladších pacientů (do 60 let) s relapsem MCL je indikováno podání záchranné terapie s následnou alogenní transplantací. K potlačení aktivity lymfomu v této indikaci lze v současné době použít i BTK inhibitor ibrutinib (32). U starších nemocných s relapsem MCL lze podat ibrutinib, event. lenalidomid nebo paliativní chemoterapii. Část nemocných při léčbě lenalidomidem v relapsu MCL dosahuje dlouhodobých remisí (33). Prognóza těchto nemocných s relapsem MCL je ale celkově nepříznivá.

V rámci České republiky probíhal výzkum v oblasti léčby nemocných s nově diagnostikovaným MCL v rámci grantového projektu pod vedením Doc. MUDr. Pavla Klenera, Ph.D. Velmi zajímavé výsledky přináší protokol indukční léčby starších nemocných (R-CHOP alternující s R-Ara-C) s následnou udržovací léčbou rituximabem. V rámci této observační studie bylo léčeno celkem 73 nemocných s mediánem věku 70 let. Celková léčebná odpověď byla zaznamenána u 89 % nemocných, včetně 75,3 % kompletních remisí. Toxicita léčby byla přijatelná a tento protokol se stal standardní terapií starších nemocných s MCL v ČR. Součástí tohoto výzkumu bylo i monitorování minimální reziduální nemoci pomocí EuroMRD standardizované real-time PCR. Kostní dřevě se jeví jako citlivější kompartment pro sledování

MRD než periferní krev. Zajímavým zjištěním bylo, že význam reziduální nemoci z hlediska PFS u této skupiny není tak významný, jak bylo prezentováno v minulosti v literatuře (34,35). Současně byla publikována data a retrospektivní analýzy z dat registru

NiHiL potvrzující význam udržovací léčby rituximabem u nemocných s MCL, a to i z hlediska celkového přežití. S mediánem sledování 4,4 let bylo 5leté PFS 44,1 % a 5leté OS 65,3 % (36). V této indikaci je klinický benefit udržovací léčby rituximabem prakticky nejvýznamnější.

4.2. Mantle cell lymphom– prognóza a výsledky léčby

1. Šálek D, Veselá P, Boudová L, Janiková A, Klener P, Vokurka S, Jankovská M, Pytlík R, Belada D, Pirnos J, Moulis M, Kodet R, Michal M, Janoušová E, Mužík J, Mayer J, Trněný M. Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project Database. *Leuk Lymphoma*. 2014 Apr;55(4):802-10.

Cílem této práce bylo validovat mezinárodní prognostický index MIPI na reálná data nemocných z běžné klinické praxe. Data od celkem 235 nemocných byla získána z registru KLS. Analýzou dat byl potvrzen význam indexu MIPI jako robustního ukazatele ke stratifikaci nemocných s MCL. Rovněž byl potvrzen prognostický význam proliferačního indexu Ki-67 na osud nemocných s MCL v éře rituximabu. Nemocní s Ki-67 do 30 % měli výrazně delší medián celkového přežití (76,4 měsíců) oproti skupině nemocných s Ki-67 nad 30 % (medián OS 22,6 měsíců); $p < 0,001$.

2. Klener P, Fróňková E, Belada D, Forsterová K, Pytlík R, Kalinová M, Šimkovič M, Šálek D, Mociková H, Procházka V, Blahovcová P, Janiková A, Marková J, Obr A, Berková A, Kubinyi J, Vašková M, Mejstriková E, Campr V, Jaksá R, Kodet R, Michalova K, Trka J, Trněný M.: 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 Feb;36(1):110115.

Publikace prezentuje výsledky multicentrické observační studie KLS pro starší nemocné s MCL v první linii léčby léčené alternujícím protokolem 3+3 cykly R-CHOP/R-Ara-C s následnou udržovací léčbou rituximabem. Celkem 73 nemocných léčených tímto protokolem dosáhlo 89 % celkové léčebné odpovědi, včetně 75,3 % kompletních remisí.

Pravděpodobnost 4- letého PFS a OS byla 51,3 % resp. 68,6 %. Při velmi dobré toleranci terapie představuje tento režim velmi efektivní terapii starších nemocných s MCL.

3. Klener P, Froňková E, Kalinová M, Belada D, Forsterová K, Pytlík R, Blahovcová P, Šimkovič M, Šálek D, Mociková H, Procházka V, Janíková A, Vaškova M, Mejstříková E, Kodet R, Trka J, Trněný M. Potential loss of prognostic significance of minimal residual disease assessment after R-CHOP-based induction in elderly patients with mantle cell lymphoma in the era of rituximab maintenance. *Hematol Oncol.* 2018 Dec;36(5):773-778.

Tato práce vychází z analýzy stejné skupiny starších nemocných s MCL léčených alternujícím protokolem 3+3 cykly R-CHOP/R-Ara-C, ale zaměřuje se na sledování minimální reziduální nemoci (MRD) a jejího významu pro osud nemocných. Většina dosud publikovaných dat prokazovala význam dosažení MRD negativity na osud nemocných s MCL, ale jednalo se vesměs o analýzy v éře před zapojením rituximabu do terapie těchto nemocných. MRD byla monitorována standardizovaným způsobem (EuroMRD). Z výsledků je patrné, že kostní dřev je výhodnější pro monitoring MRD než periferní krev. Z výsledků ale nebyl prokázán význam MRD na prognózu nemocných s MCL, což může být způsobeno setrvalou eliminací nádorových buněk při udržovací léčbě rituximabem.

4. Obr A, Procházka V, Papajík T, Klener P Jr, Janíková A, Šálek D, Belada D, Pytlík R, Sýkorová A, Mociková H, Šimkovič M, Campr V, Dlouhá J, Furst T, Trněný M. Maintenance rituximab in newly diagnosed mantle cell lymphoma patients: a real world analysis from the Czech lymphoma study group registry. *Leuk Lymphoma.* 2018 Sep 6:1-8.

Práce prezentuje výsledky retrospektivní analýzy z dat KLS s MCL a studuje význam udržovací léčby rituximabem v běžné klinické praxi. Celkem 495 nemocných s MCL bylo analyzováno s mediánem sledování 4,4 roky. Z výsledků je zřetelné, že RM významně prodlužuje PFS i celkové přežití nemocných v 1. linii léčby. Provedení autologní transplantace jako konsolidace 1. linie léčby snižuje riziko selhání RM o 69 % ($p < 0,001$). Nemocní, u kterých dojde k selhání RM, mají výrazně horší prognózu oproti skupině, kde k selhání nedojde (HR 15,0; $p < 0,001$).

5. Hodgkinův lymfom – obecný úvod

Hodgkinův lymfom (HL) patří mezi agresivní lymfomy, častá je asociace s virem EpsteinBarrové (EBV). Typický je bimodální charakter výskytu – onemocnění se vyskytuje mezi 20. - 30. rokem života a poté kolem 60. roku. Diagnostika se opírá o histologický průkaz RS (Reedové-Sternbergových) buněk nebo Hodgkinových buněk. Variantou HL je Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL), který se od klasického HL liší jak imunofenotypem (CD15 a CD30 negativní, naopak CD20 pozitivní), tak i průběhem - onemocnění má spíš indolentní charakter blízky například folikulárnímu lymfomu.

Nemocné s HL rozdělujeme dle rozsahu do tří základních skupin (rozdělení dle Německé studijní skupiny pro výzkum Hodgkinova lymfomu):

- a) Počáteční stádia: stadia I, II bez rizikových faktorů
- b) Intermediární stádia: stádium IA, IB, IIA a stádium IIB jen s rizikovými faktory (vysoká FW, postižení 3 a více regionů uzlin)
- c) Pokročilá stádia: stadia III, IV a stádium IIB s rizikovými faktory (velký mediastinální tumor a/nebo extranodální postižení)

5.1. Léčba nemocných s HL

Až do doby zavedení polychemoterapie byla prognóza nemocných s HL velmi špatná a jen cca 15 % nemocných dlouhodobě přežívalo. Po zavedení chemoterapie ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) se výsledky léčby významně zlepšily (37).

I v současné době je stále standardem léčby časných a intermediárních stádií HL kombinace chemoterapie a radioterapie. U nemocných s pokročilým stádiem je preferována intenzivní chemoterapie. Hlavním centrem vývoje léčby HL v Evropě je Německá pracovní skupina pro léčbu Hodgkinova lymfomu (GHSG – German Hodgkin Study Group). Tato skupina ve spolupráci se s celou řadou evropských pracovišť (včetně ČR) podílela na několika generacích významných klinických studií v oblasti léčby HL pacientů.

Hlavní směry vývoje léčby HL byly:

- a) Snižování intenzity a počtů cyklů chemoterapie při zachování efektivity
- b) Zmenšování velikosti ozařovaného pole při radioterapii (RT)
- c) Zabudování PET vyšetření do terapie HL – tzv. PET řízená terapie
- d) Cílená, biologická terapie ad a) Ke snižování počtu cyklů chemoterapie docházelo například u nemocných s pokročilým stádiem HL. Na základě výsledků HD9 studie se standardem stalo 8 cyklů chemoterapie BEACOPP eskalovaný. Výsledky studií další generace (HD12, resp. HD15 a HD18) pak ukázaly, že je možné stejné efektivity dosáhnout jen pomocí 4, maximálně 6 cyklů této intenzivní terapie (38 -40). ad b) velikost ozařovacího pole zaznamenala také výrazný vývoj. Od historicky používaných technik typu extended field RT, se přešlo k technikám involved field, až po involved site. Redukce velikosti ozařovacího pole vede ke snížení rizika nežádoucích účinků terapie, zejména pozdní toxicity a rizika sekundárních novotvarů. V poslední době se objevují i data o významu protonové radioterapie, která při RT rizikových oblastí (srdce, mícha atd.) nahrazuje klasickou fotonovou RT (41). ad c) PET řízená terapie se v současné době uplatňuje u intermediárních a pokročilých stádií HL. U intermediárních stádií jsou dle současných doporučení v ČR nemocným podány 2 cykly ABVD; nemocní, kteří dosáhnou poté PET negativity, jsou dále léčeni již jen dalšími 2 cykly ABVD s následnou RT IS v dávce 30 Gy. Nemocní, kteří jsou po 2 cyklech ABVD nadále PET pozitivní, jsou dále léčeni 2 cykly intenzivní terapie BEACOPP eskalovaný + poté absolvují RT IS v dávce 30 Gy (42-44).

U pokročilých stádií HL jsou pacienti léčeni 2 cykly BEACOPP eskalovaný. Nemocní, kteří pak dosáhnou PET negativity, mohou být následně léčeni již jen dalšími 2 cykly této léčby. Nemocní, kteří jsou PET2 nadále pozitivní, jsou dále léčeni 4 cykly BEACOPP eskalovaný s eventuální RT na oblast PET pozitivního rezidua. ad d) Velkým posunem v terapii nemocných s HL bylo zavedení brentiximab vedotinu – konjugátu monoklonální protilátky anti CD30 a monomethyl auristatinu E. Tento lék prokázal velmi slibnou efektivitu u nemocných s relapsem onemocnění, ale současně i jako udržovací terapie po autologní transplantaci u rizikových nemocných (45, 46).

Standardní terapií 1. linie HL je podání 2 cyklů chemoterapie ABVD a RT IS 20 Gy. U intermediárních stádií HL jsou nemocní léčeni 2 cykly ABVD. PET2 negativní následně

dalšími 2 cykly ABVD a RT IS 30Gy. PET2 pozitivní nemocní jsou léčeni 2 cykly BEACOPP eskalovaný s RT IS 30Gy. V pokročilých stádiích je základem léčby 2 cykly BEACOPP eskalovaný. PET2 negativní nemocní následně dostanou jen další 2 cykly BEACOPP eskalovaný. PET2 pozitivní pacienti dostanou 4 cykly BEACOPP eskalovaný a následnou RT na event. PET pozitivní reziduum >2,5cm.

Standardem léčby relapsu onemocnění u mladších nemocných je záchranná chemoterapie (DHAP, ICE, ESHAP) s následnou autologní transplantací. Při dalších relapsech možno podat BV, event. PD-1 inhibitory (nivolumab nebo pembrolizumab). Tyto léky prokázaly velmi slibnou účinnost v relapsu onemocnění (47,48). Alogenní transplantace je možností léčby, v posledních letech ale její význam v éře nových léků je menší.

Výzkumná a publikační aktivita našeho pracoviště a KLS se v oblasti Hodgkinova lymfomu soustředila zejména na popsání zkušeností s terapií pokročilých stádií HL pomocí kombinace 4 cyklů BEACOPP eskalovaný + 4 cyklů BEACOPP bazální a zhodnocení role PET vyšetření a stanovení jeho optimálního postavení v léčbě pacientů s HL (49,50).

5.2. Hodgkinův lymfom - prognóza a výsledky léčby

1. Belada D, Štěpánková P, Sýkorová A, Žák P, Smolej L.: Ten years' experience with four cycles of bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, procarbazine (BEACOPP)-escalated followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: a single-center, retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jul;56(7):2013-8.

V této práci jsou prezentovány výsledky unicentrické analýzy výsledků 10 let léčby nemocných s pokročilými stádii HL, a to kombinací 4 cyklů chemoterapie BEACOPP eskalovaný a 4 cyklů chemoterapie BEACOPP bazální. Celkem 78 nemocných bylo léčeno tímto léčebným režimem: 96 % z nich dosáhlo touto terapií kompletní remise. I dlouhodobé výsledky byly velmi příznivé. Pravděpodobnost 5- ti, respektive 10- ti letého období bez selhání terapie byla 91 % a 89 % a i celkové přežití v 10- ti letech bylo 90 %. Tyto výsledky ukazují, že tato léčebná kombinace je vhodná v běžné klinické praxi a po mnoho let byla standardem léčby nemocných s pokročilým stádiem HL na našem pracovišti.

2. Mociková H, Pytlík R, Marková J, Steinerová K, Král Z, Belada D, Trnková M, Trněný M, Koza V, Mayer J, Žák P, Kozák T.: Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma..Leuk Lymphoma. 2011 Sep;52(9):1668-74
Cílem této práce bylo zhodnotit význam PET před autologní transplantací (ASCT) u nemocných s relabujícím nebo refrakterním HL (R/R HL). Celkem 11/20 PET-pozitivních nemocných před ASCT následně zrelabovalo; u skupiny PET negativních před ASCT tomu bylo jen u 14/56. Dosažení PET negativity před ASCT se jeví jako zásadní prognostický faktor pro další osud nemocných s R/R HL.

6. Léčba lymfomů a ekonomické aspekty

Jako zásadní problém se jeví v poslední době ekonomické aspekty spojené se zaváděním nových léčebných přístupů na poli léčby NHL pacientů. Díky narůstajícím počtům nově diagnostikovaných nemocných, kumulaci již léčených pacientů a s tím související dramaticky stoupající prevalenci NHL v české populaci je čím dál větším problémem zajištění financování této nákladné péče. Náklady na terapii nemocných léčených například rituximabem v rámci indukční a udržovací léčby FL představují cca 1 milion Kč. Terapie moderními léky, jako jsou lenalidomid, venetoclax nebo ibrutinib, představuje náklady cca 100 000 - 150 000 Kč / měsíc terapie. Z tohoto důvodu se v posledních letech stále více uplatňuje farmakoekonomické posuzování nových léčebných přístupů. K posouzení tzv. nákladové efektivity se využívá nejčastěji parametru QALY (quality-adjusted life-year) - náklady na rok života vztahovaný k jeho kvalitě (51).

Pro zajištění ekonomické udržitelnosti systému financování zdravotní péče v ČR se jeví jako nezbytnost využívání biosimilárních preparátů. V současné době je již k dispozici v České republice biosimilární rituximab od několika výrobců. Úspory díky zavedení biosimilárních preparátů mohou být významné.

Stejně tak je důležité, že můžeme nemocným v ČR nabízet terapii novými léky v rámci celé řady klinických studií, kterých se většina akademických center v ČR účastní. Díky této aktivitě se můžeme podílet jako pracoviště na vývoji v oblasti léčby NHL, což přináší velmi cenné zkušenosti s novými léky a pro naše nemocné to přináší možnost být léčen novými, nadějnými preparáty.

7. Závěr a diskuse

Maligní lymfomy představují velmi heterogenní skupinu lymfomů – jak z hlediska klinické prezentace, tak z hlediska terapie a prognózy. U některých typů lymfomů je možné v úvodu jen sledování nemocného (FL, indolentní varianty MCL) a vyčkávání do zahájení terapie, u jiných je naopak nutné okamžité zahájení terapie (DLBCL, Hodgkinův lymfom, T-lymfomy atd.). U většiny nemocných s B-lymfomy je standardní léčbou imunochemoterapie – tedy kombinace chemoterapie a monoklonálních protilátek (rituximabu, event. obinutuzumabu).

Standardem léčby nemocných s DLBCL zůstává již mnoho let režim R-CHOP. Význam přidání rituximabu k chemoterapii CHOP (režim R-CHOP) jsme prokázali i na souboru nemocných léčených na našem pracovišti v Hradci Králové (52). I přes obrovské úsilí při snaze o zlepšování výsledků léčby v rámci mnoha klinických studií žádná z nových variant terapie neprokázala lepší výsledky. Jednou z cest bylo zkrácení intervalu podání režimu R-CHOP ze standardních 21 dní na 14 dní (režim R-CHOP-14) s cílem intenzifikovat terapii. Výsledky randomizované studie srovnávající R-CHOP-14 s režimem R-CHOP-21 bohužel neprokázaly zlepšení osudu nemocných (53). Dalším krokem ve snaze o zlepšení výsledků léčby pacientů s DLBCL v první linii byla náhrada rituximabu v režimu R-CHOP monoklonální protilátkou anti CD20 druhé generace, obinutuzumabem. Výsledky velké randomizované klinické studie fáze III (GOYA) porovnávající režimy R-CHOP s G-CHOP bohužel neprokázaly zlepšení výsledků při použití obinutuzumabu (54). Obdobné negativní výsledky byly bohužel získány i v rámci randomizované klinické studie fáze III (PHOENIX), která nemocné s prognosticky nepříznivým non-GC subtypem DLBCL léčila režimem R-CHOP v kombinaci s ibrutinibem/placebem. I tato klinická studie byla celkově hodnocena jako negativní, nebyl shledán rozdíl mezi oběma rameny z hlediska PFS a OS. Dle výsledku subanalýzy ale nemocní do 60 let z této kombinace mohou profitovat, v této podskupině byly výsledky nemocných léčených kombinací R-CHOP + ibrutinib lepší. Bohužel tato subanalýza nebyla předmětem předem definována v úvodu studie. Tuto hypotézu by bylo nutné ověřit v rámci nové klinické studie pro mladší nemocné. Jako hlavní problém této studie se zdá vyšší toxicita kombinace RCHOP + ibrutinib u starších nemocných > 60 let (55). Další klinická studie (ROBUST) zkoumala význam přidání

lenalidomidu ke kombinaci R-CHOP u nemocných s ABC subtypem DLBCL. Ani v tomto případě nebyl prokázán význam přidání lenalidomidu na zlepšení výsledků (56). V poslední době je stále více diskutován význam intervalu mezi diagnózou DLBCL a zahájením léčby. Z důvodu agresivního průběhu onemocnění u celé řady nemocných je nutnost včasného zahájení léčby a tyto nemocné nelze zařadit do klinických hodnocení. Tato skutečnost ale pak vytváří nežádoucí bias způsobené selekcí prognosticky příznivějších nemocných do klinických studií. Na této skupině je pak jednak obtížné prokázat benefit experimentální terapie, současně ale neodráží nemocné v běžné klinické praxi. Řešením tohoto problému může být universální podání 1. cyklu léčby R-CHOP a zařazení nemocných k randomizaci až od 2. cyklu léčby. Tento koncept je studován v rámci několika připravovaných klinických studií.

Ani koncept udržovací terapie rituximabem, který se stal standardem u FL a MCL pacientů, neprokázal u nemocných s DLBCL svoji efektivitu. (57). S negativním výsledkem skončila i studie s konsolidační udržovací léčbou everolimem u nemocných s v 1. kompletní remisi DLBCL (58). Pozitivní výsledky byly zaznamenány v případě lenalidomidu jako udržovací léčby u nemocných léčených režimem R-CHOP. Podání lenalidomidu u nemocných, kteří dosáhli CR nebo PR po léčbě 1. linie v dávce 25 mg/den po 3 týdny s týdenní pauzou prokázalo zlepšení doby do progresu oproti placebo. Při mediánu sledování 39 měsíců nebyl medián PFS v experimentálním rameni dosažen, u placebo byl 58,9 měsíců (HR 0,708; 95 % CI, 0,537 – 0,933; P = 0,01). Bohužel rozdíl v celkovém přežití nebyl dosažen (HR, 1,218; 95 % CI, 0,861 – 1,721; P = 0,26). Udržovací léčba lenalidomidem tak není užívána u pacientů s DLBCL v rámci udržovací terapie (59).

Přesto v rámci podskupin u DLBCL jsou určité pozitivní signály. Existují data prokazující význam intenzifikace léčby 1. linie u nemocných s DLBCL s vyšším rizikem dle IPI. V rámci ČR byla provedena akademická studie fáze II ukazující na benefit intenzivní indukční chemoterapie (protokol R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM) u nemocných s DLBCL se středním a vysokým rizikem dle IPI. Problémem byla poměrně výrazná toxicita tohoto protokolu – i proto je tato terapie doporučována jen pro mladší nemocné do 45 let (22). Zajímavou alternativou pro část nemocných s BCL-2 pozitivními variantami DLBCL (včetně tzv. double hit lymfomů) se jeví kombinace venetoclaxu + R-CHOP. Výsledky

studie fáze Ib (CAVALLI) prokázaly velmi slibnou efektivitu u této prognosticky nepříznivé podskupiny, problémem byla ale poměrně výrazná hematologická toxicita (60). Nově je zkoušena monoklonální protilátka anti CD19 (MOR 00208), která v kombinaci s lenalidomidem dosahovala velmi slibných výsledků (studie L-MIND) u nemocných s relabujícím DLBCL. Tato protilátka je testována i v kombinaci s bendamustinem (studie BMIND) v relapsu DLBCL. Pixantron prokazuje určitou aktivitu u nemocných s R/R DLBCL, ale výsledky randomizované studie fáze III srovnávající rituximab + pixantron s kombinací rituximab + gemcitabin zatím nebyly publikovány (61).

Velmi zajímavým přístupem pro nemocné s relabujícími/refrakterními (R/R) DLBCL je terapie CAR-T, tedy podání geneticky upravených T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem. Tato terapie je již v současnosti využívána i pro nemocné v ČR - léky jako tisagenlecleucel či axicabtagen ciloleucel se jeví velmi slibně. V aktuálně dostupných klinických studiích při mediánu sledování cca 2 roky je cca 40 % nemocných, kteří jsou v dlouhodobé remisi. Oproti standardní terapii této prognosticky velmi nepříznivé podskupiny nemocných, kde dlouhodobě přežívá jen cca 10 - 15 % nemocných, přináší tato terapie velkou naději pro tyto nemocné s refrakterními DLBCL. Problémem kromě ekonomických aspektů (vysoká cena) je i riziko neurotoxicity a syndrom z uvolnění cytokinů (cytokin released syndrom). Tyto komplikace se vyskytují při této terapii cca u poloviny nemocných, v těžších formách ale jen u cca 10-20 %. Další zajímavou skupinou, která je testována u nemocných s R/R DLBCL jsou tzv. bispecifické protilátky, například blinatumomab nebo monsunetuzumab. Na výsledky klinických studií s tímto lékem ale zatím musíme počkat.

U nemocných s folikulárními lymfomy jsou možnosti léčby velmi široké, a to jak díky imunochemoterapii, tak i udržovací léčbě rituximabem nebo obinutuzumabem. I přes velký pokrok a existenci celé řady klinicky významných a přínosných studií jsme v mnoha případech zaznamenali projekty, které neprokázaly přínos experimentální terapie - např. dulanermin - protein ovlivňující aktivitu receptorů DR4 a DR5 (62). V jiných případech klinická studie prokázala statisticky významný benefit, který se ale následně nejeví jako klinicky relevantní - proto se tento lék poté v běžné praxi neuplatnil – příkladem může být bortezomib v terapii relapsu FL – studie LYM 3001 (63). Přesto existuje ale celá řada nadějných molekul, které se mohou v blízké budoucnosti uplatnit v terapii nemocných s FL.

Na prvním místě bych zmínil tzv. “chemo - free” režimy, které jsou postaveny jen na základě kombinace biologických, cílených léků. Nejslibněji se v této oblasti jeví kombinace rituximabu a lenalidomidu (R^2), která se ukazuje efektivní jak v první terapii léčby FL (dle výsledků studie RELEVANCE), tak i v relapsu onemocnění (klinická studie AUGMENT), kde R^2 kombinace proti samotnému rituximabu prokázala zlepšení stran doby do progresu i celkového přežití (64). Inhibitor Brutonovy kinázy ibrutinib je zkoušen také v kombinaci s rituximabem u nově diagnostikovaných komorbidních pacientů, výsledky této studie zatím nejsou k dispozici. Velmi slibnou je skupina PI3K inhibitorů (fosfatidylinositol kinázy 3), resp. jejich jednotlivých isoform. První lék v této třídě – idelalisib – prokázal klinickou efektivitu u nemocných s refrakterním FL. Problémem byla ale poměrně výrazná toxicita, i proto má lék v této indikaci zatím jen omezené uplatnění (30). Nadějněji se jeví novější PI3K inhibitory druhé generace, jako jsou copanlisib, duvelisib nebo pascalisib, které mají odlišnou selektivitu vůči isoformám

PI3K, což vede k nižšímu výskytu vedlejších nežádoucích účinků. Všechny tyto léky jsou ale zatím stále předmětem testování v rámci klinických studií.

V rámci analýzy dat z registru NiHiL jsme zkoumali význam udržovací léčby rituximabem u nemocných s FL, včetně subanalýzy starších nemocných. V obou těchto analýzách jsme prokázali význam udržovací terapie rituximabem oproti observaci, a to nejen z hlediska prodloužení PFS, tak i v delším celkovém přežití nemocných (26,27). Zajímavostí bylo, že zatímco v rámci mezinárodní randomizované studie fáze III (PRIMA) v první linii FL i u nemocných s relapsem FL (studie EORTC 20891) byl prokázán benefit pouze z hlediska PFS (a nikoliv OS). Z analýz dat z registru NiHiL jsme prokázali přínos udržovací léčby i z hlediska celkového přežití. Vysvětlení tohoto rozdílu může být dané retrospektivním charakterem analýzy dat z registru NiHiL a rizikem určitého selekčního bias. Na druhou stranu nutno konstatovat, že například metaanalýza hodnotící význam udržovací léčby rituximabem u pacientů s FL (Vidal et al.) také prokázala benefit z hlediska celkového přežití pro udržovací léčbu rituximabem (65). Dalšími oblastmi zájmu byl výzkum významu přidání rituximabu k radioterapii u nemocných s lokalizovaným stádiem FL. V rámci této analýzy byli retrospektivně srovnáváni nemocní s lokalizovanými stadii FL (stádia I a II), kteří byli léčeni samotnou radioterapií (RT) nebo RT s rituximabem, nebo samotným rituximabem. Data z randomizovaných klinických studií v této oblasti chybí,

protože se jedná o velmi raritní analýzu. Z výsledků analýzy je patrné, že přidání rituximabu k RT bylo provázeno prodloužením PFS, nikoliv však zlepšením OS (66).

Do terapie nemocných s MCL se kromě imunochemoterapie a udržovací léčby rituximabem začínají dostávat nové molekuly jako ibrutinib, lenalidomid, akalabrutinib nebo venetoclax. Tyto léky mohou být do budoucna zajímavé zejména pro starší nemocné a v relapsu onemocnění, kde jsou léčebné možnosti zatím velmi omezené a prognóza nemocných špatná.

Nově je zkoušena v rámci léčby 1. linie podání kombinace bendamustinu + rituximabu s ibrutinibem/placebem (studie SHINE) – výsledky této studie zatím nejsou k dispozici. Obdobná klinická studie v 1. linii probíhá i s BTK inhibitorem 2. generace, akalabrutinibem, který by měl mít oproti ibrutinibu nižší výskyt nežádoucích účinků. V relapsu MCL je již k dispozici ibrutinib. Alternativou je podání lenalidomidu, který prokázal slibnou klinickou efektivitu v porovnání se standardní chemoterapií v rámci randomizované klinické studie SPRINT (33). Přesto výsledky léčby nemocných s relapsem onemocnění nejsou příliš uspokojivé. Z nových molekul je v této indikaci testován venetoclax – selektivní bcl-2 inhibitor, který již našel své klinické uplatnění u nemocných s relapsem chronické lymfatické leukémie. V rámci klinických studií je testována i kombinace ibrutinibu a venetoclaxu (v rámci probíhající klinické studie SYMPATICO). Z dalších molekul i zde jsou testovány PI3K inhibitory (například molekula piasalisibu).

V rámci prezentovaných výsledků výzkumné práce na poli MCL nutno zmínit zejména protokol pro starší, komorbidní nemocné s nově diagnostikovaným MCL využívající alternaci standardního režimu R-CHOP s vysokodávkovaným cytosinarabinosidem (R-Ara-C). Z výsledků tohoto projektu (Klener et al., Hematological Oncology 2017) je patrné, že 6 cyklů této terapie s navazující udržovací léčbou rituximabem představuje velmi kvalitní léčbu starších nemocných s MCL dosahující 89 % celkové léčebné odpovědi, z toho 75,3 % kompletních remisí. Z dlouhodobého hlediska jsou tyto výsledky srovnatelné se studií (Kluin -Nelemans et al., NEJM 2012) se samotným režimem R-CHOP s následnou udržovací léčbou (10). Výhodou našeho protokolu je alternace s vysokodávkovaným cytarabinem a tedy snížení expozice antracyklinovým cytostatikům a kortikoidům na 50 %, což u této skupiny starších nemocných je klinicky významné. Zajímavé výsledky byly prezentovány v rámci analýzy tohoto souboru i stran hodnocení významu MRD. Kostní

dřeň se jeví jako výhodnější oblast pro hodnocení MRD než periferní krev. Samotný význam dosažení MRD negativity z této analýzy z hlediska PFS nebyl prokázán. Tento nález je v rozporu s některými předchozími publikacemi, nutno ale poznamenat, že většina těchto analýz nebyla provedena při použití samostatné udržovací léčby rituximabem (68,69). Tato otázka bude jistě i předmětem zkoumání v rámci celé řady prospektivních randomizovaných klinických studií pro nemocné s MCL.

Výsledky léčby nemocných s Hodgkinovým lymfomem jsou obecně velmi dobré. Hlavní pozornost se zde upírá na snižování toxicity léčby, dlouhodobou péči o nemocné a jejich sledování, zejména s ohledem na rizika pozdní toxicity terapie a sekundárních novotvarů a snaha o zlepšení osudu malé části nemocných, u kterých dochází k opakovanému relapsu choroby. Z výsledků našich analýz jsme prokázali velmi dobrou účinnost a bezpečnost kombinace 4 cyklů BEACOPP eskalovaný + 4 cykly BEACOPP bazální, a to na základě desetileté zkušenosti s tímto režimem v rámci našeho centra v Hradci Králové (69). Nutno poznamenat, že zavedení této redukované terapie na základě výsledků studie HD12 vedlo ke snížení toxicity terapie oproti v té době standardním 8 cyklům režimu BEACOPP eskalovaný. Výsledky dalších randomizovaných studií pro pokročilá stádia HL (HD15, HD18) pak potvrdily význam snížení intenzity terapie při zachování dostatečné efektivity terapie, což vedlo k poklesu toxicity léčby.

I v oblasti léčby nemocných s HL e začíná uplatňovat biologická a cílená terapie. BV prokázal efektivitu s chemoterapií AVD v první linii léčby HL nemocných pokročilého stádia na základě výsledků studie ECHELON-1 (70). V České republice je ale standardem léčby mladších nemocných s pokročilým stádiem HL chemoterapie BEACOPP eskalovaný. Kombinace intenzivní chemoterapie a BV (nový režim BRECADD) je v tomto případě zatím předmětem testování v rámci studií GHSG (studie HD 21). Z dalších slibných léčebných přístupů u nemocných s relapsem HL nutno zmínit skupinu PD-1 inhibitorů. Nádorové buňky včetně buněk HL produkují ligandy, které po navázání na specifické receptory na povrchu T lymfocytů inhibují jejich aktivitu. Inhibicí těchto receptorů pomocí léků jako jsou nivolumab nebo pembrolizumab dochází k aktivaci T-lymfocytární populace a k potlačení aktivity lymfomu. Oba tyto léky jsou v současné době k dispozici i v České

republice, zatím pro nemocné s relapsem HL. I díky tomuto pokroku patří Hodgkinův lymfom v současné době mezi jedno z nejlépe léčitelných nádorových onemocnění.

Závěry pro praxi

Problematika péče o nemocné s lymfomy je velmi široká a komplikovaná. I přes existenci celé řady informací z mezinárodních multicentrických klinických studií považujeme za velmi cenné, že je možné sledovat a analyzovat reálná data populace nemocných s lymfomy v České republice. Již téměř 20 let existuje registr České Kooperativní lymfomové skupiny (NIHiL), který v současné době obsahuje klinická a laboratorní data od více než 15 000 nemocných s NHL. Problémem všech klinických studií je riziko selekčního bias, tedy ovlivnění výběru vhodného nemocného do studie řešitelem, a současně i vliv samotných zařazujících a vylučujících kritérií studie. Při následném schválení nového léčebného postupu je vždy cenné, když je možnost ověřit data získaná z klinických studií na populaci nemocných z běžné klinické praxe. Z tohoto pohledu se domnívám, že celou řadou výše prezentovaných publikací z dat KLS a z registru NIHiL se podařilo přispět k posunu znalostí v oblasti léčby nemocných s lymfomy. V některých případech jsou naše výsledky ve shodě s literárně prezentovanými daty (např. význam udržovací léčby rituximabem u FL a MCL nemocných), někdy nikoliv (význam sledování MRD u MCL pacientů). Díky analýze z dat KLS byl zkonstruován nový prognostický index pro starší nemocné s DLBCL (ABE-3), některé nové protokoly léčby se díky výzkumným projektům staly novou možností léčby (např. protokol R-MegaCHOP/ESHAP/BEAM nebo protokol pro starší MCL pacienty alternující R-CHOP s R-Ara-C). Dá se tedy konstatovat, že klinický i laboratorní výzkum v této oblasti je velmi cenný a potřebný, přestože vedení tak obsáhlého a robustního registru je spojeno s celou řadou problémů.

8. Přílohy

8.1. Literatura

1. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32:1-17
2. Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C, Polliack A, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma.* 2012 Oct; 53(10):1876-81.
3. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al.: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4117-26. Epub 2005 May 2.
4. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al.: Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4579-86. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5376. Epub 2008 Jul 28.
5. Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al.: Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016 Jan 14;127(2):208-15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125. Epub 2015 Oct 20.
6. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P et al.: Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an openlabel randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):424-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0. Epub 2014 Mar 4.
7. Barta SK, Li H, Hochster HS, Hong F, Weller E, Gascoyne RD, et al. Randomized phase 3 study in low-grade lymphoma comparing maintenance anti-CD20 antibody with observation after induction therapy: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1496). *Cancer.* 2016 Oct;122(19):2996-3004.
8. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial..*Lancet.* 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
9. van Oers MH, Tönnissen E, Van Glabbeke M, Giurgea L, Jansen JH, Klasa R, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-

- Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2853-8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5827. Epub 2010 May 3.
10. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al.: Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520-31. doi: 10.1056/NEJMoa1200920.
11. Jaeger U, Trneny M, Melzer H et al.: Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica*. 2015 Jul;100(7):955-63. doi: 10.3324/haematol.2015.125344. Epub 2015 Apr 24.
12. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960. Epub 2018 Jun 1.
13. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, Morschhauser F, Leblond V, Dupuis J, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood*. 2014 Oct 2;124(14):2196-202. doi: 10.1182/blood-2014-07-586610. Epub 2014 Aug
14. Cheson BD, Chua N, Mayer J et al.: Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2259-2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656. Epub 2018 Mar 27.
15. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10.
16. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Christensen JH, Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):229-240. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2. Epub 2018 Dec 4.

17. Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, Mehta A, Salles G, Haioun C, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol.* 2019 May 14. pii: S1470-2045(19)30091-9. doi: 10.1016/S14702045(19)30091-9. [Epub ahead of print]
18. Chiu H, Trisal P, Bjorklund C, Carrancio S, Toraño EG, Guarinos C, et al. Combination lenalidomide-rituximab immunotherapy activates anti-tumour immunity and induces tumour cell death by complementary mechanisms of action in follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2019 Apr;185(2):240-253. doi: 10.1111/bjh.15797. Epub 2019 Feb 14.
19. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000 Feb 3;403(6769):503-11.
20. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "highrisk" disease? *Blood* 1994; 83(5): 1165–1173.
21. Procházka V, Pytlík R, Janíková A, Belada D, Šálek D, Papajík T, et al. A new prognostic score for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP: the prognostic role of blood monocyte and lymphocyte counts is absent. *PLoS One.* 2014 Jul 24;9(7):e102594. doi: 10.1371/journal.pone.0102594. eCollection 2014.
22. Pytlík R, Belada D, Kubáčková K, Vášová I, Kozák T, Pirnos J, et al. Treatment of highrisk aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas with rituximab, intensive induction and high-dose consolidation: long-term analysis of the R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM Trial. *Leuk Lymphoma.* 2015 Jan;56(1):57-64. doi: 10.3109/10428194.2014.904509. Epub 2014 Apr 29.
23. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Longterm safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):31-42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7. Epub 2018 Dec 2.

24. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N

Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec

1.

25. Belada D, Smolej L, Štěpánková P, Králíčková P, Freiberger T.: Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with hyper-IgE syndrome: Successful treatment with riskadapted rituximab-based immunochemotherapy. Leuk Res. 2010 Sep;34(9):e232-4 Roy C, Fleury I et al. Rituximab Maintenance for Two Years in Previously Untreated Follicular Lymphoma: No Difference in Outcome between Patients Receiving

Treatment at Two Month Versus Three Month Interval. Blood 2017 130:4064; abstract

26. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, Kopalova N, Benesova K, Hamouzova J, Belada D, et al. Impact of rituximab maintenance and maintenance schedule on prognosis in firstline treatment of follicular lymphoma. Retrospective analysis from Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database. Leuk Lymphoma. 2016 May;57(5):1094-103. doi: 10.3109/10428194.2015.1079313. Epub 2015 Oct 12.

27. Belada D, Prochazka V, Janikova A, Campr V, Blahovcova P, Pytlik R, et al. The influence of maintenance therapy of rituximab on the survival of elderly patients with follicular lymphoma. A retrospective analysis from the database of the Czech Lymphoma Study Group. Leuk Res. 2018 Oct;73:29-38. doi:

10.1016/j.leukres.2018.08.019. Epub 2018 Aug 31.

28. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2516-22. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534. Epub 2015 Jun 29. Erratum in: J Clin Oncol. 2016 Apr 20;34(12):1430

29. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, Van der Jagt RH, Tremmel L. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximabrefractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Clin

Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Dec;10(6):452-7. doi: 10.3816/CLML.2010.n.079.

30. Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):e156-e159. doi: 10.3324/haematol.2016.151738.

Epub 2016 Dec 15

31. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260. doi: 10.1056/NEJMoa1701769.

32. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1306220. Epub 2013 Jun 19.

33. Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford 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 Mar;17(3):319-31. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00559-8. Epub 2016 Feb 16.

34. Klener P, Fronkova E, Belada D, Forsterova K, Pytlik R, Kalinova M, 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 Feb;36(1):110-115.

35. Klener P, Fronkova E, Kalinova M, Belada D, Forsterova K, Pytlik R, et al. Potential loss of prognostic significance of minimal residual disease assessment after R-CHOP based induction in elderly patients with mantle cell lymphoma in the era of rituximab maintenance. *Hematol Oncol*. 2018 Dec;36(5):773-778.

36. Obr A, Prochazka V, Papajik T, Klener P Jr, Janikova A, Salek D, Belada D, et al. Maintenance rituximab in newly diagnosed mantle cell lymphoma patients: a real world analysis from the Czech lymphoma study group registry. *Leuk Lymphoma*. 2018 Sep 6:1-8

37. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. 1975 Jul;36(1):252-9.
38. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348(24):2386-2395
39. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4234-42. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9549. Epub 2011 Oct 11.
40. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1791-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5. Epub 2012 Apr 4. Erratum in: *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1790.
41. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP et al.: Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood*. 2018 Oct 18;132(16):1635-1646. doi: 10.1182/blood-2018-03-837633. Epub 2018 Aug 14. Erratum in: *Blood*. 2019 Mar 21;133(12):1384-1385
42. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
43. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802. doi: 10.1016/S01406736(17)32134-7. Epub 2017 Oct 20.

44. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
45. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2014 Dec 22. pii: blood-2014-08-595801.
46. Moskowitz CH, Walewski J, Nademane A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1853-62
47. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 1;34(31):3733-3739.
48. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):311-9.
49. Belada D, Štěpánková P, Sýkorová A, Žák P, Smolej L. Ten years' experience with four cycles of bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, procarbazine (BEACOPP)-escalated followed by four cycles of baselinedose BEACOPP in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: a single-center, retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jul;56(7):2013-8.
50. Mocikova H, Pytlik R, Markova J, Steinerova K, Kral Z, Belada D, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011 Sep;52(9):1668-74
51. McNeil BJ, Pauker SG. Decision analysis for public health: principles and illustrations. *Annu Rev Public Health*. 1984;5:135-61. Review.
52. Belada D, Smolej L, Hrudková M, Štěpánková P, Sýkorová A, Žák P, Bukač J, Malý J.: Addition of Rituximab Significantly Improves Outcomes in Patients with

Diffuse Large B-cell Lymphoma - a Single-center, Retrospective Study. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2007;50(2):113-118.

53. Kühnl A, Cunningham D, Counsell N, Hawkes EA, Qian W, Smith P, et al. Outcome of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: results from the UK NCRI R-CHOP14v21 trial with combined analysis of molecular characteristics with the DSHNHL RICOVER-60 trial. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1540-1546. doi: 10.1093/annonc/mdx128.

54. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma., *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3529-3537.

55. Younes A, Sehn LH, Johnson P et al.: Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in NonGerminal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1285-1295. doi: 10.1200/JCO.18.02403. Epub 2019 Mar 22.

56. Vitolo U, Witzig T, Gascoyne R et al.: ROBUST: First Report of Phase III Randomized Study of Lenalidomide/R-CHOP (R²-CHOP) vs Placebo/R-CHOP in Previously Untreated ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma; ICML 2019, abstract

57. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4462-9. doi: 10.1200/JCO.2012.41.9416. Epub 2012 Oct 22.

58. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, Ikeda T, Vanazzi A, Hino M, et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):707-714

59. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M et al.: Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2473-2481. doi:

10.1200/JCO.2017.72.6984. Epub 2017 Apr 20.

60. Zelenetz AD, Salles G, Mason KD et al.: Venetoclax plus R- or G-CHOP in nonHodgkin lymphoma: results from the CAVALLI phase 1b trial. *Blood*. 2019 May 2;133(18):1964-1976. doi: 10.1182/blood-2018-11-880526. Epub 2019 Mar 8.

61. Belada D, Georgiev P, Dakhil S, Inhorn LF, Andorsky D, Beck JT, et al. Pixantronerituximab versus gemcitabine-rituximab in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Future Oncol*. 2016 Aug;12(15):1759-68.

62. Cheah CY, Belada D, Fanale MA, Janikova A, Czucman MS, Flinn IW, et al. Dulanermin with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell lymphoma: an open-label phase 1b/2 randomised study. *Lancet Haematol*. 2015 Apr;2(4):e166-74. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00026-5. Epub 2015 Mar 25

63. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner F, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naive or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):773-84. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70150-4. Epub 2011 Jul 1.

64. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199. doi: 10.1200/JCO.19.00010. Epub 2019 Mar 21.

65. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 May;76:216-225. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.021. Epub 2017 Mar 21.

66. Janiková A, Bortliček Z, Campr V, Kopalová N, Benešová K, Belada D, Procházka V, Pytlik R, Vokurka S, Pirnos J, Ďuraš J, Mociková H, Mayer J, Trněný M.: Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of earlystage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2350-6.

67. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, Beldjord K, Böttcher S, Asnafi V, 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*. 2010 Apr 22;115(16):3215-23. doi: 10.1182/blood-2009-06-230250. Epub 2009 Dec 23.

68. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10044):565-75. doi: 10.1016/S01406736(16)00739-X. Epub 2016 Jun 14.

69. Belada D, Štěpánková P, Sýkorová A, Žák P, Smolej L.: Ten years' experience with four cycles of bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, procarbazine (BEACOPP)-escalated followed by four cycles of baselinedose BEACOPP in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: a single-center, retrospective study.

70. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al.: Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi:

10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):878.

8.2. Seznam použitých zkratk

AA-IPI	věk zohledňující mezinárodní prognostický index
ABC	lymfomy z aktivovaných B-buněk
ABE-3	mezinárodní prognostický index
ADCC	cytotoxicita závislá na protilátce
ADCP	fagocytóza závislá na protilátce
AITL	angioimunoblastický lymfom
ALCL	anaplastický velkobuněčný lymfom
ALC	absolutní počet lymfocytů
AMC	absolutní počet monocytů
ALK	specifický kinázový enzym
BCL-2	gen ovlivňující apoptózu B-lymfocytů
BCR	B-buněčný receptor
BG	bendamustin, obinutuzumab
BTK	Brutonova kináza

BR	bendamustin, rituximab
BV	brentiximab vedotin
CAR-T	léčba T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem
CD19	povrchový znak B-lymfocytů
CD20	povrchový znak B-lymfocytů
CD30	povrchový znak některých T-lymfocytů
CD40	povrchový znak B-lymfocytů
CHOP	cyklofosfamid, doxorubicin, vincrikstin, prednison
CHOEP	cyklofosfamid, doxorubicin, vincrikstin, etoposid, prednison
CLL	chronická lymfocytární leukémie
CMV	cytomegalovirus
COP	cyklofosfamid, vincrikstin, prednison
CR	kompletní remise
CT	počítačová tomografie
ČR	Česká republika
DLBCL	difúzní B-velkobuněčný lymfom
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DS	Deauvillská škála
EBV	Virus Epstein-Barrové
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EuroMRD	evropská síť pro standardizaci sledování reziduální nemoci
ESHAP	etoposid, cisplatina, cytarabin, methylprednisolon
FDG	fluordeoxyglukóza
FISH	fluorescenční in situ hybridizace
FL	folikulární lymfom
FLIPI	mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy
FLIPI-2	mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy

GCB	lymfomy z buněk germinálního centra
GDP	gemcitabin, dexamethason, cisplatina
GELF	Groupe pour l' Etude de Lymphome Folliculaire
GHSG	Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom
G-CHOP	obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin, prednison
Hb	hemoglobin
HD 15	označení léčebného protokolu
HD 18	označení léčebného protokolu
HDAC	histonacetyláz
HT	histologická transformace
ICE	ifosfamid, karboplatina,
etoposid IHCH	imunohistochemie
IPI	mezinárodní prognostický index
KLS	Kooperativní lymfomová skupina
LDH	laktátdehydrogenáza
MCL	lymfom z buněk plášťové zóny
MIPI	mezinárodní prognostický index
MMAE	monomethyl auristatin E
MoAb	monoklonální protilátka
MOR208	tafasitamab, monoklonální protilátka anti CD19
MRD	minimální reziduální nemoc
MYC	gen ovlivňující buněčné dělení
NHL	nehodgkinský lymfom
NLPHL	varianta Hodgkinova lymfomu s lymfocytární predominancí
NIHiL	registr pacientů s nehodgkinskými lymfomy v ČR
OS	celkové přežití
PCR	polymerázová řetězová reakce
PD-1	receptor nebo ligand programované smrti buněk 1

PET	pozitronová emisní tomografie
PI3K	fosfatidylinositol-3 kináza
PIT	mezinárodní prognostický index pro T-lymfomy
PMBL	primární mediastinální lymfom
POD-24	progrese lymfomu do 24 měsíců od zahájení léčby
PR	parciální remise
PRIMA	PRimary Rituximab and Maintenance (název klinické studie)
PRIMA-PI	mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy
PTCL-NOS	periferní T-lymfom, blíže nespecifikovaný
QALY	parametr nákladové efektivity
R-CHOP	rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vincrikstin, prednison
R-CHOP/R-Ara-C	sekvenční režim imunochemoterapie
R-DHAP	rituximab, dexamethason, cisplatina, cytosin-arabinosid
R-ESHAP	rituximab, etoposid, cisplatina, cytosin-arabinosid
R-GDP	rituximab, gemcitabin, dexamethason, cisplatina
R-ICE	rituximab, carboplatina, etoposid
R-IPI	revidovaný mezinárodní prognostický index
RM	rituximab maintenance – udržovací léčba rituximabem
R-MegaCHOP/ESHAP/BEAM	režim kombinační chemoterapie s autologní transplantací
RT	radioterapie
R/R	relabující/refrakterní
RS	Reedové – Sternbergovy buňky
SD	stabilní onemocnění
SUV	standardized uptake value (parametr vyšetření PET)
ÚZIS	Ústav zdravotních informací a statistiky
WHO	Světová zdravotnická organizace

