

Současné možnosti léčby mladších dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem

Robert Pytlík

1. interní klinika – hematologické, 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice Praha

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) patří mezi vysoce kurativní hematologická onemocnění u mladších dospělých pacientů (18–60 let). Významného léčebného pokroku v posledních deseti letech bylo dosaženo zavedením anti-CD20 protilátky rituximab (Mabthera) do standardních polychemoterapeutických léčebných režimů. Další zlepšení prognózy pak přineslo zavedení dávkově denzních režimů (14denní R-CHOP namísto 21denního), přičemž se zdá, že vyšší dávková intenzita hned od začátku léčby může mít větší význam než pozdní vysokodávkovaná konzolidace. Naopak význam konzolidační radioterapie v léčbě DLBCL v poslední době klesá. Dle revidovaného Mezinárodního prognostického indexu (R-IPI) dnes neexistuje skupina pacientů s horší než 50% pravděpodobností vyléčení. Zdá se však, že vyšší úspěšnost úvodní léčby snižuje účinnost záchranné terapie u pacientů s relabujícím či refrakterním onemocněním, i když definitivní důkazy pro toto tvrzení chybí. Radioimunoablativní léčba, vysokodávkovaná chemoterapie kombinovaná s radioimunoterapií či podání vysokodávkovaného rituximabu peritransplantačně může zlepšit prognózu u vysoce rizikových relabovaných či refrakterních pacientů s DLBCL.

Klíčová slova: difuzní velkobuněčný B-lymfom, chemoterapie, rituximab, dávková intenzita.

Current therapeutic possibilities in younger adult patients with diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) belongs among highly curative malignancies in younger adult patients (18–60 years). Remarkable treatment advance during last ten years represents addition of anti-CD20 antibody rituximab (Mabthera) to standard polychemotherapeutic treatment regimens. Further improvement of prognosis came with the introduction of dose-dense protocols (two week R-CHOP instead of standard three week), and it seems that high treatment intensity right from the beginning is more important than late high-dose consolidation. On the other hand, significance of consolidation radiotherapy in DLBCL treatment decreases. According to Revised International Prognostic Index (R-IPI), no group of patients has lower than 50% chance of being cured. It may be, however, that higher efficacy of first-line therapy decreases effectivity of salvage treatment in patients with relapsed or refractory disease, though definite proof for this conclusion is lacking so far. Radioimmunoablative therapy, high-dose chemotherapy combined with radioimmunotherapy, or high-dose peritransplantational rituximab might improve prognosis even in these high-risk relapsed or refractory DLBCL patients.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, chemotherapy, rituximab, dose-intensity.

Onkologie 2009; 3(3): 153–157

Úvod

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je nejčastějším z non-Hodgkinských lymfomů, na jejichž incidenci se podílí z 30–45 %. I když jeho kurabilita byla prokázána již v polovině 70. let, moderní epocha léčby v dnešním smyslu začala v roce 1993, kdy byla publikována jednak studie srovnávající standardní režim CHOP (cyklofosamid, adriamycin, vinkristin, prednison) se třemi režimy druhé a třetí generace, jednak byl publikován Mezinárodní prognostický index (IPI), který je dosud nejdůležitějším nástrojem pro stanovení prognózy agresivních lymfomů, v první řadě DLBCL. Podle první studie činí pětileté přežití pacientů s DLBCL léčených jakýmkoli standardním antracyklinovým režimem zhruba 50 %, přičemž pětileté přežití bez selhání léčby činí kolem 30 % (1). Druhá studie umožnila rozdělit pacienty s agresivními lymfomy do čtyř prognostických skupin, jejichž pětileté přežití se pro pacienty do 60 let pohybuje od 83 % do 32 % a pětileté přežití bez relapsu od 86 % do 48 % (2). Tyto studie představují základní odrazový

můstek, od něhož se od té doby odvíjí snahy o zlepšení prognózy nemocných s DLBCL.

Vzhledem k tomu, že takzvané režimy 2. a 3. generace nepředstavují podstatné zvýšení dávkové intenzity chemoterapie oproti standardnímu režimu CHOP, pokoušely se studie od konce 80. do druhé poloviny 90. let především o zvýšení nejdůležitějších chemoterapeutik (cyklofosamid, adriamycin) pomocí růstových faktorů (G-CSF – filgrastim, GM-CSF – molgramostim). Kumulativní toxicita intenzivní chemoterapie se však po několika cyklech projevila jednak protrahovanou trombopenií, jednak extramedulární toxicitou, především mukozitidou a infekčními komplikacemi. Ve vysokodávkovaném CHOP sice je možno podat až 4 000 mg/m² cyklofosamidu a 90 mg/m² adriamycinu v jednom cyklu, avšak počet cyklů bylo nutno omezit na čtyři a výsledky nebyly o mnoho lepší než výsledky standardní chemoterapie (3). Již v té době se proto objevily snahy o odběr krvinek v průběhu prvních cyklů intenzivní chemoterapie a jejich infuzi v průběhu následujících cyklů. Publikované studie (4) prokázaly schůdnost tohoto postupu, avšak opět bez jednoznačného zlepšení léčebných výsledků. Žádný z těchto dávkově denzních režimů 1. generace však nebyl porovnáván v randomizované studii se standardním režimem CHOP.

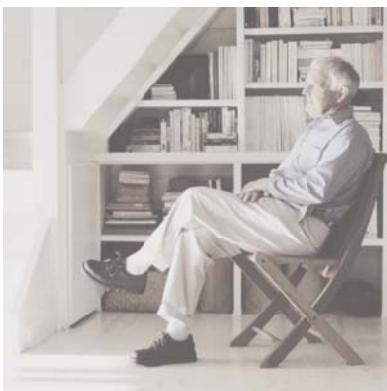
Samostatnou kapitolu tvoří snahy o zlepšení výsledku úvodní léčby pomocí vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvinek (ASCT). První z těchto studií skončila fiaskem, protože pacienti léčení osmi cykly standardní chemoterapie CHOP měli lepší výsledky než pacienti léčení třemi cykly CHOP s následnou autologní transplantací (5). Tato randomizovaná studie ukázala jednak to, že krátká standardní indukce s následnou vysokodávkovanou konzolidací není dobrou léčebnou strategií, a za druhé, že bude nutno léčebné postupy přizpůsobit Mezinárodnímu prognostickému indexu, protože pacientům s nízkým IPI autologní transplantace v léčbě 1. linie jednoznačně škodí (6). Další studie se proto zabývaly aplikací vysokodávkované konzolidace především pacientům s vyšší hodnotou



**PROTOŽE CHCE
ZAŽÍT JEHO
PRVNÍ VERNISÁŽ**



**PRO BĚŽNÉ
OKAMŽIKY ŽIVOTA**



**ZMĚŇTE
BUDOUCNOST**



IPI, ovšem s nejednoznačnými výsledky. Některé studie prokázaly alespoň zlepšení přežití bez selhání terapie, když už ne celkového přežití, jiné byly negativní. Výsledky studie, která prokázala lepší výsledky sekvenčního režimu (vysoké dávky jednotlivých cytostatik následované autologní transplantací) oproti standardnímu MACOP-B (7) nebyly v následné multicentrické studii bohužel zopakovány (8) a celková heterogenita studií zkoumajících ASCT v rámci léčby první linie výrazně ztěžuje smysluplnou metaanalýzu (6).

Dávkově denzní režimy 2. generace v úvodní léčbě DLBCL

I přes relativní neúspěch dávkově denzních režimů 1. generace byl koncept zvýšené dávkové intenzity zkoumán i ve druhé polovině 90. let, tentokrát však již v randomizovaných studiích. Vyšší dávkové intenzity oproti standardní léčbě je možné dosáhnout v zásadě dvojím způsobem: buď zkrácením doby mezi jednotlivými cykly (většinou ze tří na dva týdny), anebo již zmíněnou zvýšenou dávkou cytostatik se zachováním běžného třítydenního intervalu. Obojí je možné dosáhnout pouze za pomoci růstových faktorů, které zkrátí období neutropenie, což je u standardních režimů limitující toxicita.

První přístup byl zvolen v německé studii NHL-B1. V této studii byli pacienti mladší 60 let s nižším rizikem (normální hodnota laktátdehydrogenázy) léčeni dvou či třítydenním režimem CHOP s přidáním etoposidu (CHOEP) či bez něho (9). Zkrácení intervalu ze tří na dva týdny zvýšilo 5leté celkové přežití zhruba o 6% (ze 79% na 85%). Přidání etoposidu celkové přežití nezlepšilo, ale zlepšilo přežití bez relapsu o 11% (z 58% na 69%). Francouzská studie GELA zkombinovala oba postupy: v režimu ACVBP nacházíme jak zvýšení dávky adriamycinu a cyklofosfamid (spolu s přidáním bleomycinu), tak zkrácení intervalu ze tří na dva týdny oproti režimu CHOP. Tímto přístupem bylo u pacientů ve věku 61–69 let dosaženo zlepšení přežití bez relapsu zhruba o 10% a celkového přežití o 8% (10). I když všechny citované výsledky jsou statisticky významné, je zřejmé, že zvýšení dávkové intenzity léčby na 150–200% zvyšuje celkové přežití i přežití bez relapsu poměrně málo. Navíc žádná z uvedených studií se nezabývala léčbou mladších pacientů s vysokým rizikem.

Léčbou této skupiny pacientů se zabývala jedna randomizovaná studie a několik studií nerandomizovaných, z nichž nejvýznamnější je studie Glassova. Obě zmíněné studie použily dávkově intenzifikovaného režimu CHOEP (tzv. MegaCHOEP) spolu se sběrem krvetvorných buněk a jejich zpětnou infuzí v následujících cyklech.

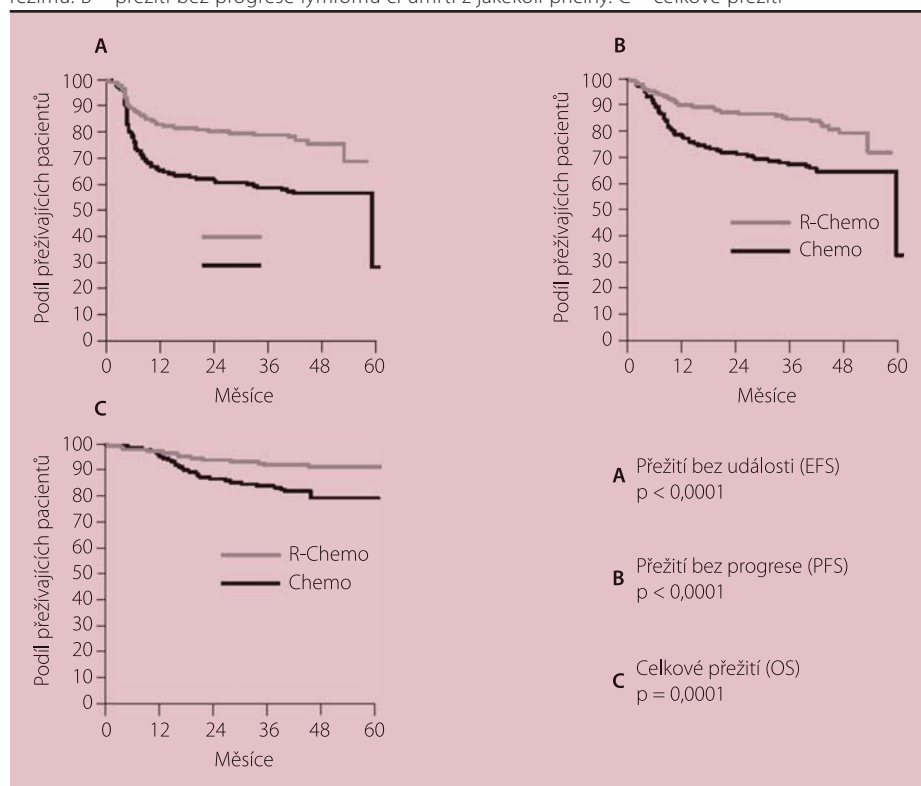
Tento poměrně komplikovaný postup vedl k 5letému přežití 67% a 5letému přežití bez selhání léčby 62% přežití u pacientů pod 60 let s vysokou hladinou laktátdehydrogenázy (11). Zajímavého výsledku bylo dosaženo ve zmíněné randomizované studii (12), která zkoumala, zda má význam co největší intenzifikace léčby hned od počátku, přičemž pacienti budou tolerovat jen menší počet léčebných cyklů, nebo zda je lepší podat nejprve několik méně intenzivních cyklů chemoterapie a intenzifikovat léčbu až následně, což umožní podání vyššího počtu léčebných cyklů. Bylo zjištěno, že časná intenzifikace léčby vedla k lepšímu celkovému přežití než pozdní intenzifikace (70% v. 46% ve 2 letech), a to přestože časně intenzifikovaní pacienti dostali méně léčebných cyklů (4 versus 6 u pozdně intenzifikovaných nemocných). V současné době je popsán režim MegaCHOEP kombinován s rituximabem (viz dále) a mladší pacienti s vyšším rizikem jsou randomizováni mezi R-MegaCHOEP a dvoutýdenní R-CHOEP. Výsledky této studie však zatím nejsou k dispozici.

Rituximab v úvodní léčbě difuzních velkobuněčných B-lymfomů

Anti-CD20 protilátka rituximab (Mabthera, Rituxan) byla schválena v roce 1998 k terapii relabovaných indolentních lymfomů. Monoterapií rituximabem je u těchto lymfomů dosahováno odpovědi asi v 50% případů, přičemž toxicita

léčby je minimální. Agresivní CD20 pozitivní lymfomy na monoterapii odpovídají asi ve 33% případů. Protože DLBCL jsou takřka ve všech případech CD20 pozitivní, vedly tyto výsledky k uspořádání klinických studií léčby těchto lymfomů, v nichž byl rituximab přidáván ke standardnímu režimu CHOP. První takovou studií byla francouzská studie GELA LNH 98–5, která ovšem zahrnovala pacienty starší 60 let. Přidání rituximabu k režimu CHOP (R-CHOP) zvýšilo počet kompletních remisí o 12% (75% v. 63%), pětileté přežití bez progresu (PFS) téměř o dvojnásobek (54% v. 30%), a celkové pětileté přežití o 13% oproti samotnému režimu CHOP (58% v. 65%) (13, 14). Obdobných výsledků se stejnou populací pacientů dosáhla i americká studie ECOG 4494/CALGB 9793. U pacientů do 60 let s 0–1 rizikovými faktory dle IPI byla terapie s rituximabem srovnávána s léčbou bez rituximabu v mezinárodní studii MInT. Tato studie se od obou předchozích lišila v tom, že umožňovala použít i jiné režimy než CHOP, jmenovitě CHOEP, MACOP-B či PMitCEBO. Kombinované výsledky opět potvrdily vyšší účinnost režimů s rituximabem: přežití bez události (EFS) bylo v režimech s rituximabem vyšší o 20% ve 3 letech (79% v. 59%, $p = 0,0001$). Celkové přežití se sice lišilo pouze o 8% (93% v. 84%), ale i tak bylo statisticky vysoce významné ($p = 0,0001$) (graf 1); navíc je nutno mít na paměti, že šlo o mladé pacienty s nízkým rizikem,

Graf 1. Výsledky studie MInT (chemoterapie v. chemoterapie + rituximab u mladších nízké rizikových pacientů s DLBCL). A – přežití bez události; událostí je myšleno úmrtí, progresu či změna léčebného režimu. B – přežití bez progresu lymfomu či úmrtí z jakékoli příčiny. C – celkové přežití



Tabulka 1. Nepříznivé prognostické faktory dle Mezinárodního prognostického indexu (IPI)

Prognostický faktor	Míra rizika
Věk > 60 let	1,96
LDH > norma	1,85
Performance status > 1	1,80
Klinické stadium III nebo IV	1,47
Postižení > 1 extranodálního orgánu	1,48

kteří v případě relapsu dostávali záchranný režim s rituximabem a v případě chemosenzitivity byli autologně transplantováni (15).

Výsledky uvedených studií byly potvrzeny i daty ze specializovaných lymfomových registrů, jmenovitě z Britské Kolumbie. Práce Laury Sehnové se zabývala významem klasických prognostických faktorů IPI v době léčby s rituximabem. Zjistila, že IPI si zachovává svou platnost, pokud jsou rizikové faktory nově přeskupeny (tzv. revidované IPI, R-IPI). Místo čtyř prognostických skupin klasického IPI jsou v R-IPI prognostické skupiny jenom tři: zhruba 10 % pacientů nemá žádný nepříznivý prognostický faktor a má zhruba 95 % šanci na 4leté přežití bez relapsu, 45 % pacientů má 1–2 nepříznivé faktory, ale stále 80 % pravděpodobnost přežití bez relapsu ve 4 letech, zatímco zbylých 45 % pacientů se 3–5 nepříznivými faktory má pravděpodobnost přežití bez relapsu 53 % (16) (tabulka 1, graf 2). Tato data jednak ukazují zlepšení prognózy ve všech rizikových skupinách, na druhou stranu situaci poněkud komplikují, protože pomocí prognostických faktorů Mezinárodního indexu není možno odlišit pacienty se „superšpatnou“ prognózou, kteří by následně byli kandidáty experimentálních přístupů. Znamená to tedy, že při použití intenzifikovaných režimů s rituximabem u skupiny s nejhorší prognózou dle R-IPI se musíme smířit s tím, že 50 % pacientů dostane intenzivnější terapii, než je ve skutečnosti potřeba.

Zkušenosti kooperativní lymfomové skupiny s léčbou mladších dospělých pacientů s DLBCL

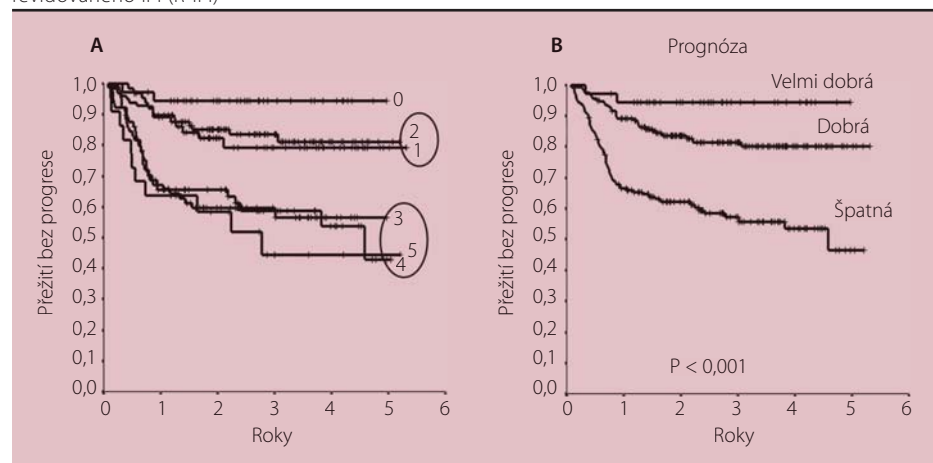
Česká kooperativní lymfomová skupina (KLS) se již delší dobu zabývá studiem mladších pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem, a to jak v rámci registru KLS, tak i v rámci prospektivních klinických studií. Registrová data reprodukovala výsledky citovaných zahraničních studií co se týče významu přidání rituximabu k chemoterapii: 2leté přežití bez selhání léčby bylo u pacientů léčených rituximabem a chemoterapií 86 % v. 66 % u pacientů léčených pouze chemoterapií a celkové přežití bylo 91 % v. 78 % (17). Do této registrové studie však byli zahrnuti i rizikovití pacienti (2 či 3 rizikové faktory dle IPI pro pacienty pod 60 let), kteří byli léčeni režimem intenzifiko-

vané indukce s vysokodávkovanou konzolidací, a to buď bez rituximabu (MegaCHOP-BEAM, MegaCHOP-ESHAP-BEAM), nebo s rituximabem (R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM) (graf 3). Dvouleté přežití pacientů se středně vysokým a vysokým rizikem dle IPI bylo po léčbě standardními režimy s rituximabem pouze 51 %. Výsledky zmíněných intenzifikovaných prospektivních studií jsou následující: při použití režimů bez rituximabu činilo 3leté přežití 66 % a přežití bez selhání léčby 50 %, při použití režimu s rituximabem šlo o 76 % a 74 % (18, 19). Celkové přežití pacientů léčených rituximabem nebylo významně lepší než přežití pacientů bez rituximabu, přežití bez selhání léčby však bylo lepší statisticky významně ($p = 0,05$). Pamětlivi toho, že v éře rituximabu je polovina pacientů se špatnou prognózou nadléčena, a toho, že časná intenzifikace má patrně vyšší význam než pozdní konzolidace, plánuje KLS v letošním roce otevření nové studie, kde bude u pacientů s negativním vyšetřením pozitronovou emisní tomografií (PET) po 2 cyklech léčby provedena deeskalace dávek (místo R-ESHAP bude použit běžný R-CHOP a pacienti budou randomizováni buď do ramene s autologní transplantací, či do ramene s pouhým sledováním (graf 4).

Relabování a refrakterní pacienti

Léčba mladších relabovaných a refrakterních pacientů vychází z randomizované PARMA studie (20), která ukázala, že pacienti do 60 let s relabovaným či primárně refrakterním lymfomem,

který je senzitivní na léčbu další linie, mají lepší prognózu, jsou-li po záchranné léčbě (DHAP – dexamethason, ara-C, cisplatina) autologně transplantováni. Doporučení k autologní transplantaci u refrakterních či relabujících, ale stále chemosenzitivních pacientů do 60 let se nezměnilo, i když pochopitelně v poslední době je k záchranné léčbě přidáván rituximab. Studie CORAL zkoumala jednak efektivitu různých záchranných režimů (R-DHAP versus R-ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid), jednak, u transplantovaných pacientů, význam udržovací terapie rituximabem. Bylo zjištěno, že oba zkoumané záchranné režimy jsou stejně efektivní a rovněž stejně dobře mobilizují krvetvorné buňky, i když režim R-DHAP je toxičtější. Udržovací léčba rituximabem u autologně transplantovaných pacientů patrně význam nemá, i když doba sledování nebyla formálně ještě uzavřena. Znepokojujícím zjištěním v této studii byla skutečnost, že pacienti, léčení v první linii rituximabem, reagují na záchrannou léčbu hůře než pacienti, kteří předtím rituximab nedostávali. To může znamenat, že úvodní léčba pacientů s DLBCL je sice úspěšnější než dříve, avšak pacienti, u kterých dojde k selhání léčby 1. linie, mají horší prognózu než dříve. Vzhledem k tomu, že další eskalace vysokodávkované chemoradioterapie před autologní transplantací již není dobře možná, snaží se výzkumné týmy inkorporovat do předtransplantačních režimů relativně méně toxickou radioimunoterapii anti-CD20 protilátkou s yttriem 90 (^{90}Y -ibritumomab tiuxetan, Zevalin) nebo podávat peritransplantačně vysoké dávky rituximabu s cílem eliminovat minimální reziduální chorobu časně po transplantaci (21, 22, 23). Tyto přístupy vedou k poměrně dobrým výsledkům v pilotních studiích, bude však nutné randomizované srovnání s běžnou vysokodávkovanou chemoterapií.

Graf 2. Revidované IPI. A – vliv počtu nepříznivých prognostických faktorů (viz tabulka 1) na přežití pacientů s DLBCL léčených chemoimunoterapií R-CHOP. B – Stratifikace prognózy do tří skupin podle revidovaného IPI (R-IPI)

Význam radioterapie v léčbě DLBCL

Konzolidační radioterapie v léčbě difuzních velkobuněčných lymfomů se používá buď u málo pokročilých onemocnění po zkrácené chemoimunoterapii (3–4 cykly), nebo u pacientů s masivním úvodním postižením a reziduem po ukončení terapie. Millerova studie ukázala, že v prvních několika letech po terapii mají pacienti klinického stadia I–II léčení 3 cykly CHOP (bez rituximabu) s radioterapií lepší přežití než pacienti léčení osmi cykly CHOP, avšak tento rozdíl zmizel po 7letém sledování (24). V jiné studii léčby pacientů s DLBCL klinického stadia I–II do 60 let a bez dalších rizikových faktorů dle IPI měla intenzifikovaná chemoterapie ACVBP dokonce lepší přežití než zkrácená chemoterapie CHOP s radioterapií (25). I když uvedené studie nebyly v éře rituximabu zopakovány, pokládá se dnes dostatečně dlouhá chemoimunoterapie (6–8 cyklů R-CHOP) za minimálně stejně účinnou jako zkrácená chemoimunoterapie (3–4 cykly) s následným ozářením.

Zavedení pozitronové emisní tomografie (PET) do klinické praxe umožňuje lépe upravit léčbu podle odezvy pacienta. U pacientů s reziduem, které je po chemoterapii PET pozitivní, je doporučována konzolidační radioterapie, u pacientů s PET negativním reziduem či bez rezidua

není pokládána za nutnou. Kolik cyklů chemoimunoterapie je v době rituximabu a PET vyšetření nutno podat, však nebylo dosud zjištěno.

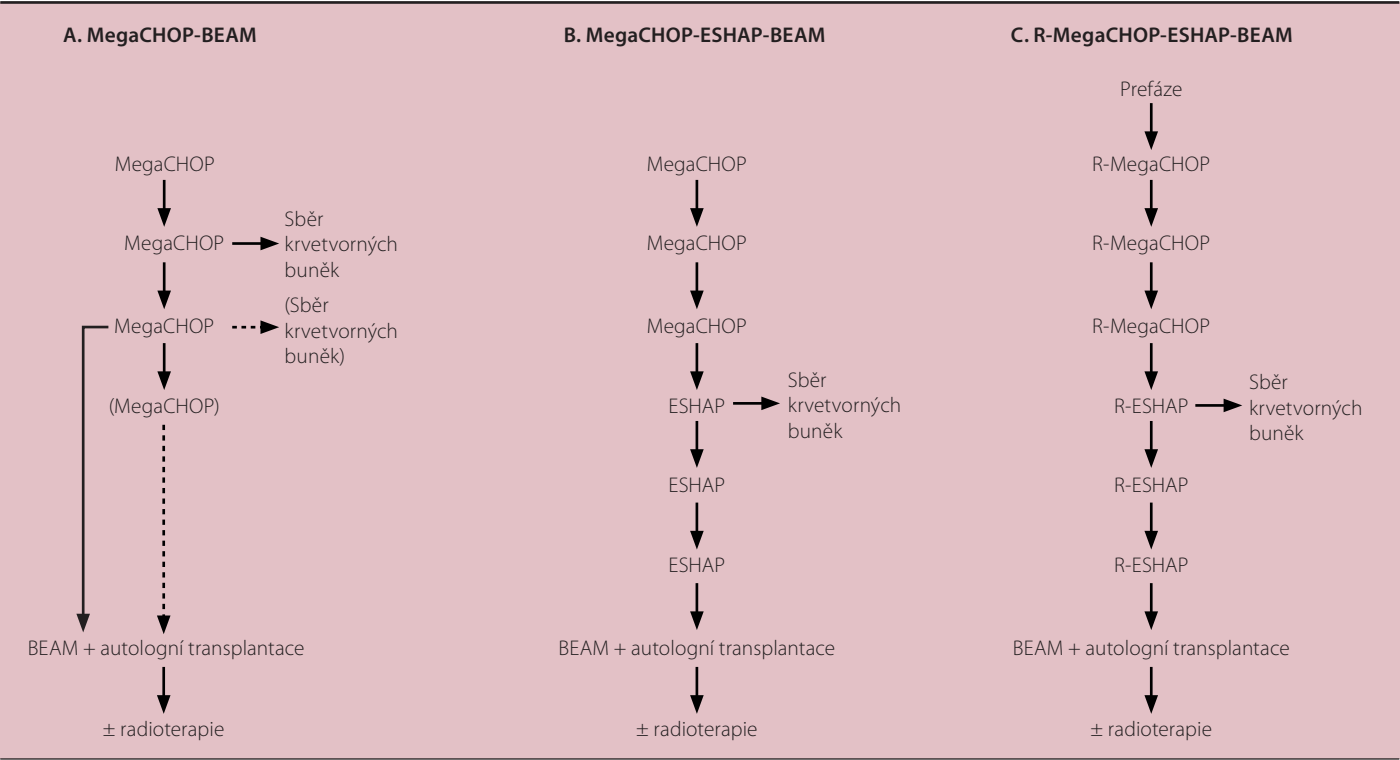
Algoritmus léčby mladších dospělých pacientů s DLBCL na 1. interní klinice VFN

Schéma přístupu k mladším pacientům s difuzním velkobuněčným B-lymfomem na 1. interní klinice VFN vychází z Doporučení kooperativní lymfomové skupiny (26), s přihlédnutím k některým dalším okolnostem, jako je možnost zařazování pacientů do studií či dostupnost výsledků vyšetření PET v polovině léčby. Všichni pacienti mají provedeno vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) k lepšímu určení rozsahu onemocnění a pro zvýšení specifity následných kontrol. Dalším krokem je určení rizika pomocí prognostických faktorů věkově upraveného IPI. Pacienti s žádným či jedním nepříznivým faktorem jsou léčeni třítydenním R-CHOP. Všichni pacienti jsou kontrolováni PET uprostřed léčby a na jejím konci. Pacienti, kteří jsou po 3–4 cyklech R-CHOP PET negativní, dostanou terapii do celkového počtu 6 cyklů, plus 2 infuze samotného rituximabu navíc. Pacienti, kteří jsou v této době PET pozitivní, ale dle CT mají dobrou odezvu (> 75% redukce ná-

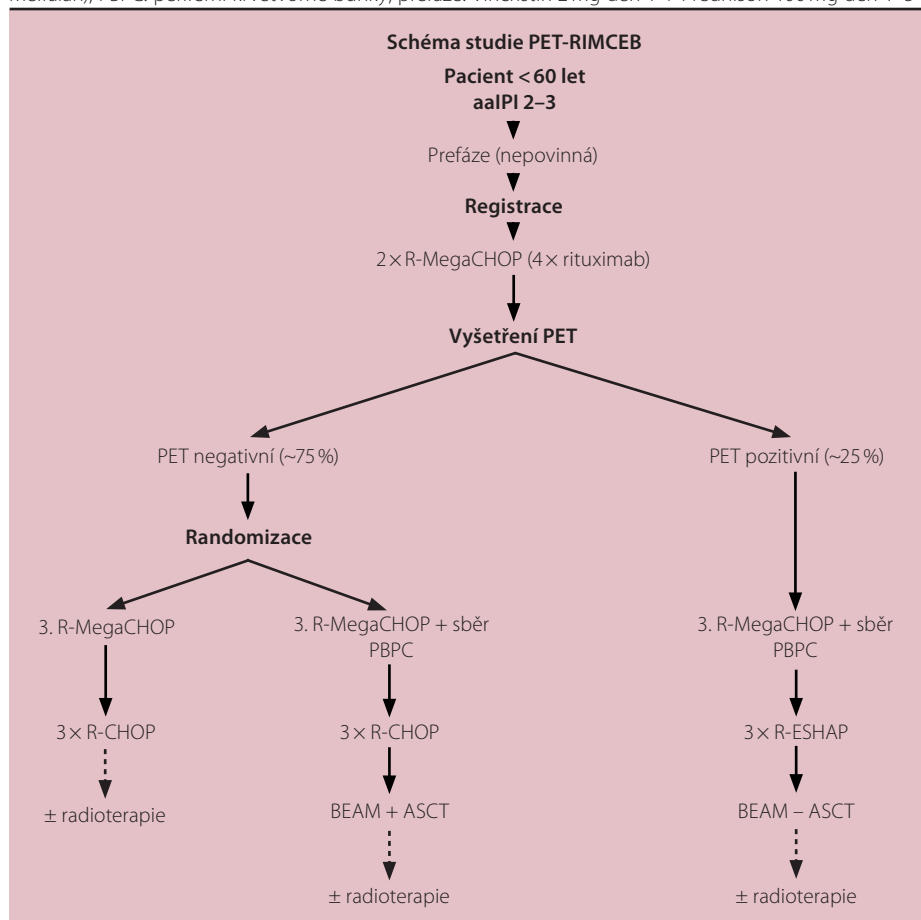
dorové masy), pokračují ve stejné chemoterapii a jsou kontrolováni pomocí PET na konci léčby; jsou-li po 6 × R-CHOP + 2 × R PET negativní, jsou observováni, jsou-li stále PET pozitivní, následuje konzolidační záření na reziduum. Pacienti PET pozitivní po 3–4 R-CHOP a se špatnou odezvou dle CT (< 75% redukce tumoru) dostávají záchrannou terapii (většinou R-ICE) s následným sběrem krvetvorných buněk a jsou autologně transplantováni.

Pacienti se 2–3 rizikovými faktory dle věkově upraveného IPI jsou léčeni chemoterapií R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM. Konzolidační radioterapie je u těchto pacientů vyhrazena pouze těm, kteří jsou PET pozitivní po autologní transplantaci. Po otevření studie PET-RIMCEB budou riziková pacienti do 60 let zařazováni do této studie. Pacienti, kteří nechtějí či z nějakého důvodu nemohou být léčeni protokolem R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM, jsou léčeni 6 cykly R-CHOP po dvou týdnech + dvěma infuzemi rituximabu navíc. Opět odezvu kontrolujeme pomocí PET a u pacientů, kteří nedosáhnou PET negativity po šesti cyklech léčby, zvažujeme konzolidaci s autologní transplantací. Pokud zůstane PET pozitivní po chemoterapii pouze v jednom ložisku, referujeme pacienty k aktinoterapii. Pro re-

Graf 3. Schéma léčebných protokolů MegaCHOP-BEAM (A), MegaCHOP-ESHAP-BEAM (B) a R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM (C). A – pokud byli pacienti po 3 cyklech MegaCHOP v kompletní remisi, byli rovnou transplantováni, pokud byli v parciální remisi, dostali ještě 4. MegaCHOP a pak byli transplantováni. Sběr probíhal po 2. cyklu MegaCHOP u pacientů bez úvodního postižení kostní dřeně a po 3. cyklu u pacientů s úvodním postižením kostní dřeně. A, B – před 1. cyklem MegaCHOP byl povolen jeden standardní cyklus chemoterapie COP nebo CHOP. C – prefáze: podával se vincristin 1–2 mg den 1 a prednison 100 mg den 1–5, někdy s adriamycinem 75 mg/m². Jeden cyklus COP, CHOP, R-COP či R-CHOP jako prefáze byly povoleny. R: rituximab 375 mg/m² den 1; C: cyklofosfamid 3 000 mg/m² den 1; H: adriamycin 75 mg/m² den 1; O: vincristin 2 mg celkem den 1; P: prednison 60 mg/m² den 1–5; E: etoposid 60 mg/m² den 1–4 (nebo 2–5); S: methylprednisolon 500 mg celkem den 1–4 (nebo 2–5); HA: AraC 2 000 mg/m² den 4 nebo 5; P: cisplatina 25 mg/m² den 1–4 (nebo 2–5); B: BCNU 300 mg/m² den 1; E: etoposid 200 mg/m² den 2–5; A: AraC 2 × 200 mg/m² den 2–5; M: Melfalan 140 mg/m² den 6



Graf 4. Schéma studie PET-RIMCEB (Pozitronová Emisní Tomografie – Rituximab-MegaCHOP-ESHAP-BEAM). aalPI: věkově upravené IPI pro pacienty do 60 let (rizikové faktory: stadium III–IV, performance status > 1, LDH nad normu); BEAM: vysokodávková chemoterapie před autologní transplantací (BCNU, Etoposid, AraC, Melfalan); PBPC: periferní krvetvorné buňky; prefáze: Vincristin 2 mg den 1 + Prednison 100 mg den 1–5



labované/refrakterní pacienti uplatňujeme v plné míře postupy uvedené v předchozích odstavcích. Pacienti dostávají 3–4 cykly záchranné terapie, většinou R-ICE (rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid). Sběr krvetvorných buněk probíhá po 2. či 3. cyklu. Chemosenzitivní pacienti jsou potom autologně transplantováni, většinou po přípravné chemoterapii BEAM. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií je prováděno před transplantací a po ní, na eventuální PET pozitivní rezidua je aplikována radioterapie.

Závěr

Pacienti s difúzním velkobuněčným B-lymfomem mají v současné době lepší prognózu než kdy předtím. Neexistuje skupina pacientů, kteří mají nižší než 50% naději na vyléčení. Tento fakt je na jedné straně velkým úspěchem moderní onkologie, na druhé straně je nutno hledat další prognostické faktory, které nám ze skupiny pacientů se „špatnou“ prognózou umožní oddělit pacienty, u nichž stačí léčba standardní chemoterapií, od pacientů s prognózou „superšpatnou“, u kterých je nutno léčbu intenzifikovat. Nové postupy je nutno vyvinout

i pro pacienty, u nichž dojde k selhání léčby první linie. Možnosti standardní i vysokodávkové chemoterapie je nutno v tomto případě pokládat za vyčerpané. Naději přináší nové biologické preparáty, zejména monoklonální protilátky (anti-VEGF: bevacizumab, anti-CD22: epratuzumab, anti-CD40, anti-CD80) či radioimunofarmaka.

Literatura

1. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002–1006.
2. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
3. Shipp MA, Neuberger D, Janicek M, Canellos GP, Shulman LN. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2916–2923.
4. Stoppa AM, Bouabdallah R, Chabannon C, et al. Intensive sequential chemotherapy with repeated blood stem-cell

support for untreated poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1722–1729.

5. Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1045–1051.
6. Greb A, Bohlus J, Trelle S, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma – results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 338–346.
7. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290–1297.
8. Betticher DC, Martinelli G, Radford JA, et al. Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non-Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL). *Ann Oncol* 2006; 17: 1546–1552.
9. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 626–633.
10. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 4283–4289.
11. Glass B, Kloess M, Bentz M, et al. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 3058–3064.
12. Schmitz N, Kloess M, Reiser M, et al. Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (MegaCHOEP) and autologous stem cell transplantation. Early dose intensity is crucial in treating younger patients with poor prognosis. *Cancer* 2006; 106: 136–145.
13. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
14. 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; 23: 4117–4126.
15. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379–391.
16. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857–1861.
17. Trnny M, Belada D, Vasova I, et al. Rituximab combination with anthracyclin based chemotherapy significantly improved the outcome of young patients with diffuse large B-cell lymphoma in low as well in high risk subgroups. *Blood* 2005; 106(11): 687A–687A.
18. Trnny M, Pytlík R, Belada D, et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, intensive induction and high-dose consolidation: The final analysis of the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM (R-MEB) trial. *Blood* 2007; 110(11): 14A–14A.
19. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemo-

therapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995; 333: 1540-1545.

20. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 2005; 23: 2240-2247.

21. Krishnan A, Nademanee A, Fung HC, et al. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 90-95.

22. Devizzi L, Guidetti A, Tarella C, et al. High-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: an outpatient preparative regimen for autologous hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2008; 26: 5175-5182.

23. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1998; 339: 21-26.

24. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. N Engl J Med 2005; 352: 1197-1205.

25. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328: 1002-1006.

MUDr. Robert Pytlík
1. interní klinika
Všeobecné fakultní nemocnice
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
pytlíkr@seznam.cz

