

Refrakterní lymfom z plášťové zóny u staršího nemocného – popis případu

Alice Sýkorová, David Belada

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Úvod: Lymfom z buněk pláště („mantle cell lymphoma“ – MCL) se řadí ke zralým B-lymfoproliferacím a tvoří v Evropě asi 6–8 % všech B-ne-Hodgkinových lymfomů. Diagnóza je založena na histologickém vyšetření uzliny nebo kostní dřeně. Na molekulární úrovni má charakteristickou přítomnost translokace t(11;14)(q13;q32), která je přítomna u 95 % případů. Onemocnění může probíhat indolentně, ale v běžné klinické praxi má většina nemocných agresivní formu. I v současné době je tento typ lymfomu považován za prakticky nevyléčitelné onemocnění (s výjimkou alogenní transplantace) a často dochází k opakovaným relapsům či k progresi lymfomu. Pokud se onemocnění chová jako primárně progredující (PP) (cca 10 % nemocných), prognóza je značně nepříznivá a medián přežití je odhadován na 1–2 roky.

Popis případu: Autoři prezentují případ nemocného s primárně progredujícím MCL diagnostikovaným v květnu roku 2012. 67letý muž byl léčen v 1. linii režimem R-CHOP v alternaci s R-ARA-C (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison/rituximab, cytosin-arabinosid). Z důvodu primární progresy byl nemocný v listopadu 2012 zařazen do klinického hodnocení fáze 2 MCL-002-SPRINT a byl randomizován do experimentální skupiny s lenalidomidem. Léčba lenalidomidem byla provázena myelotoxicitou s nutností úpravy dávky léku a nakonec byla léčba z tohoto důvodu ukončena v prosinci 2014. I když byl v dané studii medián období do progresy při léčbě lenalidomidem 8,7 měsíců, parciální remise u tohoto nemocného trvala i při léčbě minimálními dávkami lenalidomidu 2 roky (24 měsíců). Pro následnou progresi v únoru 2015 byl v další léčebné linii podáván ibrutinib. Přes úvodní dosažení parciální remise došlo k následné progresi v září 2015 a nemocný byl léčen kombinací ARA-C s kortikoidy do doby, než byl zdravotní pojišťovnou schválen bendamustin. Na léčbě bendamustinem v kombinaci s rituximabem však onemocnění dále progredovalo a pro vyčerpané léčebné možnosti byla zahájena paliativní léčba v prosinci 2015. Nemocný umírá na progresi lymfomu za 3 roky a 8 měsíců od stanovení diagnózy.

Závěr: Popis případu poukazuje na důležitost zařazování starších nemocných s relabujícím/refrakterním onemocněním do klinických hodnocení s možností nových terapeutických přístupů pro neuspokojivé výsledky dosavadní léčby. Některé nové léky – tzv. „malé molekuly“ – typu lenalidomidu a ibrutinibu, které jsou již nyní používány v běžné praxi, dávají naději na zlepšení osudu nemocných s tímto lymfomem.

Klíčová slova: lymfom z buněk pláště, refrakterní onemocnění, léčba, klinické hodnocení, lenalidomid.

Refractory mantle cell lymphoma in elderly patient – case report

Introduction: Mantle cell lymphoma (MCL) belongs to the mature B cell-lymphoproliferative disorders. It accounts for 6–8 % of adult lymphoma cases in Europe. Diagnosis is based on histological examination of a lymph node or bone marrow. MCL is characterized by the translocation t(11;14)(q13;q32), which is present in 95 % of cases. The disease may be indolent, but typically presents with an aggressive clinical course. MCL is currently considered an incurable disease (allogeneic stem cell transplantation being the only potentially curative option) and often results in recurrent relapses or disease progression. The prognosis of primary progressive (PP) disease, which occurs in 10 % patients, is highly unfavourable with estimated median overall survival being 1–2 years.

Case report: The authors present a case of a patient with PP MCL diagnosed in May 2012. A 67-year-old male was initially treated with R-CHOP alternating with R-ARA-C (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone/rituximab, cytosine-arabinoside). The disease progressed early after induction therapy in November 2012. Subsequently, the patient was enrolled

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D., ali.sykorova@seznam.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 03 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(3): 149–153

Článek přijat redakcí: 6. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2017

into a phase 2 clinical trial MCL-002-SPRINT and was randomized into lenalidomide treatment arm. This therapy was associated with severe myelotoxicity resulting in the dose reductions and interruptions of lenalidomide. Eventually, lenalidomide treatment had to be permanently discontinued because of severe myelotoxicity (neutropenia) in December 2014. Although the median progression-free survival was 8.7 months in the lenalidomide of the SPRINT study, the partial response in this patient lasted 2 years despite modifications lenalidomide therapy. Further progression of MCL was diagnosed in February 2015 and ibrutinib was chosen for the 3rd -line treatment. Despite initial partial remission, the disease progressed after 4 months of ibrutinib treatment in September 2015. Combination of ARA-C and corticosteroids was used until bendamustine has approved by the patient's health insurance company. However, the disease progressed on bendamustine + rituximab regimen. As all the therapeutic options were exhausted, the patient was started on palliative/symptomatic therapy in December 2015 and died of lymphoma progression after 3 years and 8 months from initial diagnosis.

Conclusion: This case report highlights the importance of clinical trials for elderly patients with relapsed/refractory lymphoma as these trials offer new therapeutic approaches for those who have unsatisfactory results with currently available options. Novel small molecules such as lenalidomide and ibrutinib provide new hope for prognosis improvement in patients with relapsed/refractory MCL.

Key words: mantle cell lymphoma, refractory disease, treatment, clinical trials, lenalidomide.

Úvod

Lymfom z buněk pláště (z anglického výrazu „mantle cell lymphoma“, MCL) se řadí ke zralým B-lymfoproliferacím. Jedná se o subtyp B-ne-Hodgkinova lymfomu (B-NHL) s relativně vzácným výskytem 6–8 % všech B-NHL (1). Je definován na základě specifických morfologických, fenotypových, genetických, molekulárně genetických a klinických znaků (2, 3). Dle WHO klasifikace 2016 se rozlišují 2 klinicky odlišné typy onemocnění: klasická varianta MCL s postižením lymfatických uzlin a dalších extranodálních orgánů (blastoidní nebo pleomorfni varianta). Druhým typem je leukemizovaný MCL s postižením dřeně, periferní krve a někdy i sleziny chovající se převážně indolentně – ten je ale podstatně vzácnější (4). Fenotypově se MCL podobá chronické lymfatické leukemii (tzn. CD 20+, CD 79a+, CD 5+, BCL 2+, CD 10-, BCL 6-, ale CD 23 znak je až na výjimky negativní a FMC 7 je pozitivní). Typickou cytogenetickou změnou je interchromozomální translokace t(11; 14) (q13; q32). Molekulárně biologickým ekvivalentem této změny je deregulace protoonkogenu PRAD1 (CCND1) kódující syntézu jaderného cyklinu D1, který hraje klíčovou roli v regulaci buněčného cyklu (1).

Onemocnění může probíhat indolentně bez potřeby léčby několik let, ale v běžné klinické praxi má většina nemocných agresivní formu prezentující se pokročilým stadiem onemocnění, postižením kostní dřeně a periferní krve, zažívacího traktu a generalizovanou lymfadenopatií. Základním prognostickým znakem je MIPI index (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic

Index) postavený na přítomnosti těchto rizikových faktorů – věku, výkonnostního stavu dle ECOG, hodnotě laktátdehydrogenázy (LDH) a počtu leukocytů (5). Léčebná strategie se volí v závislosti na věku nemocného, na přítomnosti komorbidit a dle jeho preferencí. Tento typ lymfomu je i v dnešní době považován za nevyléčitelný, až na výjimku alogenní transplantace, která dává naději na vyléčení části mladších nemocných. I když lymfom patří k chemosenzitivním onemocněním, velmi často relabuje či dochází k progresi. Prognóza primárně refrakterního onemocnění je extrémně nepříznivá s mediánem přežití 1–2 roky a dle údajů z prospektivně vedeného registru nemocných s nově diagnostikovanými NHL Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) je medián přežití necelá polovina roku (graf 1). Předkládáme kazuistiku popisující osud staršího muže s primárně refrakterním MCL.

Popis případu

Jedná se o 67letého muže, v jehož rodině se dosud nevyskytlo žádné hematoonkologické onemocnění. V květnu 2012 vyhledal lékaře pro zvětšování objemu břicha a noční pocení. UZ vyšetřením byl zjištěn uzlinový nitrobřišní syndrom a hepatosplenomegalie. Pro změny v krevním obraze byla provedena sternální punkce se suspekci na lymfom z pláštěvé zóny. V červnu 2012 byl nemocný odeslán na naše

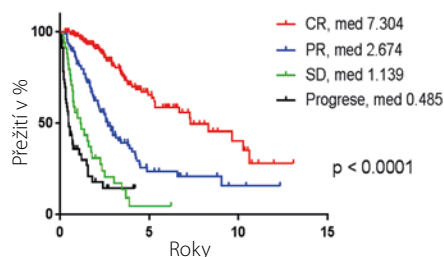
pracoviště. Z komorbidit stojí za zmínku arteriální hypertenze léčená od roku 2006 trandaprillem. Vstupním fyzikálním vyšetřením byla zjištěna generalizovaná periferní lymfadenopatie (krční a axilární do velikosti 3×2 cm), na CT vyšetření byla potvrzena mediastinální, mnohočetná nitrobřišní lymfadenopatie (s maximální velikostí tumoru 11×7 cm v oblasti truncus coeliacus) a splenomegalie (v dlouhé ose 23,5 cm) (obrázek 1). Hodnoty krevního obrazu potvrdily leukemizaci procesu s výraznou leukocytózou 70,5×10⁹/l, přítomností atypických krevních elementů v periferní krvi (78 % tzv. X buněk charakteru prolymfocytů) a lehkou trombocytopenií (123×10⁹/l). Z dalších laboratorních vyšetření byla přítomna mírná elevace hodnoty laktátdehydrogenázy (LDH) (4,11 μkat/l) a hyperurikémie (458 μmol/l). Orgánové funkce včetně funkcí kardiálních byly v normě a výkonnostní stav dle ECOG byl 0. Bylo doplněno biopsické vyšetření dřeně, kde v cytologickém nálezu dominovala lymfocytóza (85 %), dále byly v 25 % přítomny malé až středně velké lymfoidní elementy, dále elementy charakteru prolymfocytů se zářezem v jádře (65 %) a jaderné stíny. Fenotypově se jednalo o 65 % lymfoidních elementů, které z 90 % představovaly maligní klon (pozitivita: CD 19, CD 5, CD 20, negativita: CD 23, CD 79b, CD 10, klonalita: restrikce exprese lehkého řetězce kappa). Histologicky byla přítomna masivní (80 %) infiltrace dřeně při MCL

Tab. 1. Přehled nežádoucích účinků lenalidomidu u našeho pacienta

Grade	Typ nežádoucího účinku	Účinek se vztahem/bez vztahu k studijnímu léku
Grade 1–2	Kožní exantém, anémie	Se vztahem
Grade 3–4	Neutropenie, trombocytopenie	Se vztahem
Grade 1–2	Infekt horních cest dýchacích, bradykardie	Bez vztahu

Tab. 2. Přehled dávkování lenalidomidu a efekt terapie v čase

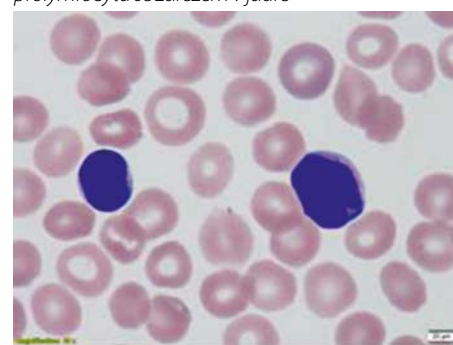
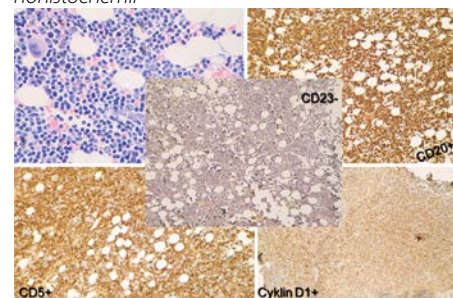
Cyklus léčby	Efekt terapie	Dávka lenalidomidu mg/den
Po 2. cyklu	-38 % (SD)	20 mg/den
Po 4. cyklu	-48 % (SD)	10 mg/den
Po 6. cyklu	-64 % (PR)	10 mg/den
Po 10. cyklu	-74 % (PR)	10 mg/den
Po 21. cyklu	-82 % (PR)	5 mg/den
Po 24. cyklu	-82 % (PR)	5 mg obden

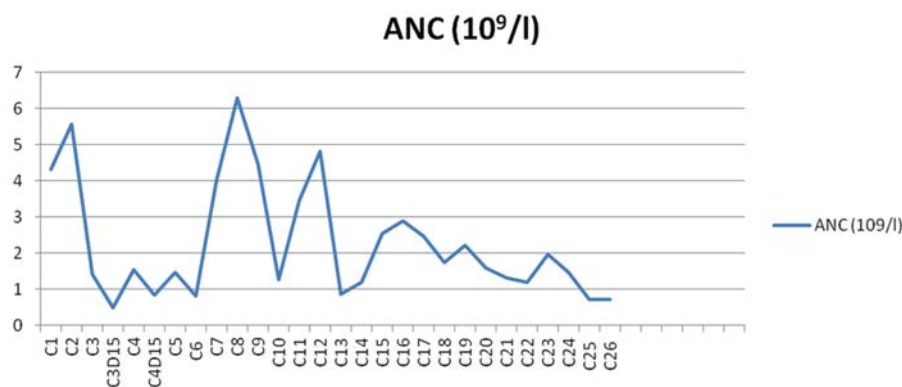
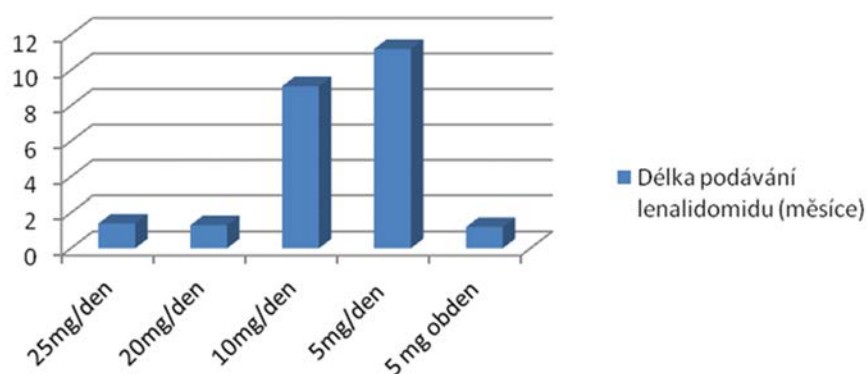
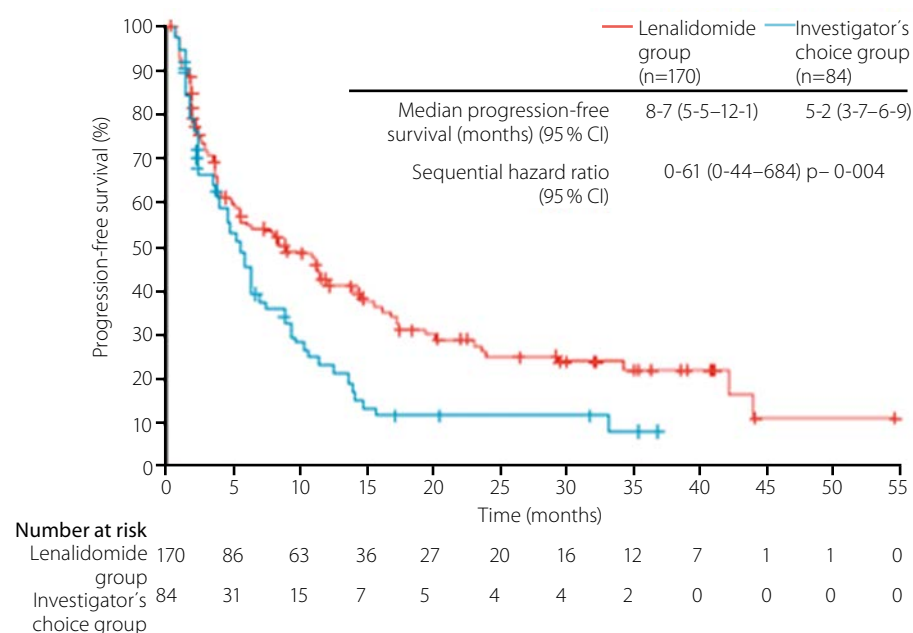
Graf 1. Závislost přežití na dosažené léčebné odpovědi – primární refrakterní MCL (data z registru KLS – NiHiL)

(pozitivita: CD 20, cyklin D1, CD5, Ki67 byl spíše nižší – vyšetřením se nedospělo k jednoznačné hodnotě). Obrázek 2 a 3 ukazují cytologický nále v periferní krvi a výsledky imunohistochemického vyšetření kostní dřeně. Jednalo se o pokročilé onemocnění – klinické stadium IVB. Hodnota MIPI byla 6,9 (vysoké riziko), což představuje průměrnou dobu přežití 29 měsíců. V červnu 2012 jsme zahájili biologickou léčbu rituximabem v kombinaci se středně intenzivní chemoterapií R-CHOP (rituximab 375 mg/m² v den 1 i.v., cyklofosfamid 750 mg/m² v den 1 i.v., vinkristin 2 mg bolus v den 1 i.v., doxorubicin 50 mg/m² v den 1 i.v. a prednison 100 mg/den v den 1–5 per os) v alternaci s vysokými dávkami cytosin-arabinosidu (ARA-C) (rituximab 375 mg/m² v den 1 i.v., ARA – C 2000 mg/m² v den 1 a 2 i.v.) v rámci observační studie KLS. Nemocný byl standardně antimikrobiálně zajištěn a vzhledem k věku a poškození kostní dřeně byl podáván G – CSF (granulocyte-colony stimulating factor) v rámci primární profylaxe. V plánu bylo podání alternující léčby R-CHOP/R-ARA-C (3+3 cykly á 21 dní) s následnou udržovací léčbou rituximabem při chemosenzitivitě onemocnění. Intenzifikovanou chemoterapii s ASCT jsme neplánovali vzhledem k vyššímu věku. Po 3 cyklech indukční léčby bylo dosaženo parciální remise (PR) onemocnění (zmenšení tumorózní masy o 65 % a částečná regrese velikosti sleziny na 19 cm), nicméně po ukončení léčby byla kontrolním PET/CT vyšetřením v listopadu 2012 potvrzena 1. časná progres s nálezem

splenomegalie (22 cm), s přítomností generalizované lymfadenopatie a s nálezem nové léze supraklavikulárně vlevo (do 4 × 2,5 cm). Opět byla přítomna leukemizace procesu. Vzhledem k tomu, že v současné době neexistuje standardizovaná léčba pro starší pacienty s relabující/rafrakterní (R/R) chorobou, jedna z možností byla zařadit nemocného do aktuálně probíhající studie fáze 2 MCL-002-SPRINT, která u R/R nemocných zkoumala účinnost imunomodulační látky lenalidomidu oproti léčebné volbě investigátora. Investigátor si mohl zvolit z daných léčebných možností (monoterapii): chlorambucil, rituximab, cytosinarabinosid, fludarabin nebo gemcitabin. Nemocný byl zařazen do experimentální skupiny s lenalidomidem a léčbu zahájil v prosinci 2012 v dávce 25 mg/den per os (D1–D21) s týdenní pauzou. Pro obecně vyšší riziko trombembolismu při této léčbě byl nemocný zajištěn antiagregancii (povinná profylaxe ve studii). Dávka lenalidomidu byla v průběhu terapie dle protokolu modifikována pro závažnou neutropenii a trombocytopenii. Vývoj absolutního počtu neutrofilů a výskyt nežádoucích účinků lenalidomidu u tohoto pacienta zobrazuje graf 2 a tabulka 1. Nemocný byl lenalidomidem léčen 2 roky (24 měsíců), poté ale pro výraznou myelotoxicitu (neutropenie grade 3) i při minimální dávce lenalidomidu (5 mg obden) musela být léčba v prosinci 2014 ukončena. Podrobnější údaje o terapii lenalidomidem včetně dosažené léčebné odpovědi ukazuje graf 3 a tabulka 2. Na kontrolním CT vyšetření 2 měsíce od ukončení terapie lenalidomidem došlo k progresi lymfomu a byla odeslána žádost na zdravotní pojišťovnu (ZP) pro schválení léku ibrutinib (inhibitor Brutonovy kinázy), který je indikován pro nemocné s R/R MCL. Žádost byla odeslána v únoru 2015, schvalovací proces ale trval poměrně dlouho. V mezidobí v květnu 2015 bylo nutné nemocného hospitalizovat ve spádovém nemocničním zařízení pro nově vzniklé silné bolesti břicha s potvrzením progresu choroby. V květnu 2015 byl ZP ibrutinib schválen a byl kontinuálně podáván v dávce 560 mg/den (4 tbl. denně). Po 2 měsících léčby se upravil krevní obraz a nemocný dosáhl PR (regrese tumorózní masy na 20 % původní velikosti). V září 2015 (po 4 měsících léčby) ale progredovala leukocytóza a uzlinový syndrom, došlo k 2. progresi. Jako další léčebnou linii jsme podávali kombinaci BR (bendamustin a rituximab) – ZP schváleno dle

paragrafu 16 zákona č. 48/1997 Sb. Po 1. léčebném cyklu však došlo opět k časné progresi a pro vyčerpané léčebné možnosti byla v prosinci 2015 zahájena paliativní léčba (chlorambucil 2–4 mg/den s kortikoidy). Nemocný v lednu 2016

Obr. 1. Vstupní CT vyšetření (mediastinální a mnohočetné nitrobráší lymfadenopatie, generalizovaný periferní uzlinový syndrom do 3 cm, splenomegalie 23,5 cm v podélné ose (max. vel. tu 11×7 cm, „bulky choroba“)**Obr. 2.** Cytologický nále z – buněk v periferní krvi (malé až středně velké elementy, elementy charakteru prolymfocytů se zářezem v jádře)**Obr. 3.** Histologické vyšetření kostní dřeně s imunohistochemií

Graf 2. Vývoj absolutního počtu neutrofilů během léčby lenalidomidem**Graf 3.** Délka podávání a dávkování lenalidomidu u našeho nemocného**Graf 4.** Období do progresu u R/R nemocných s MCL – studie fáze 2 MCL-002-SPRINT (Trněný M. a kol.)

umírá na progredující onemocnění, 3 roky a 8 měsíců od stanovení diagnózy.

Diskuze

U lymfomu z pláštěvé zóny volíme léčebnou strategii podle věku pacienta, celkového stavu, přítomnosti komorbidit a preferencí nemocného. U mladších nemocných bez komorbidit se používá intenzivní chemoimunoterapie a ná-

sledná vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT), u starších nemocných se doporučují méně intenzivní přístupy s ohledem na celkový stav nemocného a přítomnost komorbidit. Standardní léčbou u starších pacientů, kde není zvažována ASCT, je biologická léčba (anti-CD 20 monoklonální protilátka, rituximab) v kombinaci se středně intenzivní chemoterapií na bázi an-

tracyklinů a alkylačních látek – R-CHOP. Menší část nemocných (35–48%) dosáhne kompletní remise a 4leté celkové přežití (overall survival-OS) se pohybuje kolem 62% (6, 7, 8). Relaps nebo progresse se objevují do 2–3 let a polovina nemocných nepřežije 5 let (6, 7, 8, 9). Asi 10% nemocných je rezistentních k indukční léčbě, tito nemocní mají nejhorší prognózu. Při chemosenzitivitě se zlepšuje prognóza nemocných následnou udržovací terapií rituximabem, která prodlužuje trvání léčebné odpovědi (45% snížení rizika progresse) i celkové přežití (6, 10). V souvislosti se zjištěním, že mladší nemocní s MCL profitují z přidání vyšších dávek cytosin-arabinosidu (ARA-C) se začal zkoumat význam ARA-C i u populace starších nemocných (R-CHOP vs. R-CHOP/R-HAD/rituximab, střední dávky cytosin-arabinosidu a dexamethason) (11). V současné době jsou pacienti bez kardiálních komorbidit léčeni v České republice (ČR) dle schématu observační studie KLS režimem CHOP s alternací vysokodávkovaného ARA-C (3+3 cykly) v kombinaci s rituximabem podávaným vždy v indukci (6 cyklů). Při chemosenzitivitě se rituximab podává následně i v rámci udržovací terapie po dobu 2 let (8–12 dávek á 2–3 měsíce) nebo do progresse, pokud nastane dříve. Dalším lékem, který je účinný v léčbě MCL, je bendamustin. Ve studii, která srovnávala v rámci indukční léčby bendamustin s rituximabem (BR) vs. R-CHOP, bylo dosaženo 93% vs. 91% léčebných odpovědí (overall rate response – ORR) s dosažením 40% vs. 30% kompletních remisí (CR). U režimu BR byla obecně menší hematologická a neurologická toxicita, současně bylo pozorováno méně infekcí. Medián období do progresse (PFS) byl 70 měsíců vs. 31 měsíc (p < 0,0001), ve prospěch BR (12). Dle SÚKL v ČR ale zatím bendamustin nemá u MCL úhradu. Nadějnou kombinací pro primoterapii zkoušenou ve studiích ve světě se jeví režim VR-CAP (bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednison). Při mediánu sledování 40 měsíců, byl medián PFS 24,7 měsíců u režimu VR-CAP oproti 14,4 měsíce u R-CHOP (p < 0,001), medián trvání CR byl 42,1 měsíc vs. 18 měsíců ve prospěch režimu VR-CAP. Léčba režimem VR-CAP je účinnější, ale je spojena s vyšší hematologickou toxicitou (13). Bortezomib je pro léčbu MCL schválen pouze v USA, u nás nikoliv.

Jak bylo řečeno výše, onemocnění po 1. léčebné linii často relabuje nebo progreduje. S ohledem na nevyléčitelnost onemocnění

u většiny pacientů je cílem dalších linií léčby udržet nemoc pod kontrolou a zachovat kvalitu života nemocných. Proto bývá rozhodnutí o další léčbě vždy velmi individuální. U předlčených nemocných, kde nebyla pozorována v indukční terapii významnější toxicita, lze použít cytostatikum bendamustin, který podléhá schválení ZP dle paragrafu 16 zákona č. 48/1997 Sb. (par. 16) v kombinaci s rituximabem. V několika posledních letech byla testována u R/R nemocných s MCL celá řada nových léků zasahujících cíleně na úrovni specifických signálních drah či ovlivňujících mikroprostředí kolem nádorových buněk – bortezomib, temsirolimus, lenalidomid, ibrutinib, venetoclax. Do budoucna se jeví slibně právě kombinace těchto nových molekul s biologickou léčbou a/nebo s cytostatiky. Na našem pracovišti probíhala klinická studie fáze 2 MCL-002-SPRINT, která zkoumala účinnost imunomodulační látky lenalidomidu oproti léčebné volbě investigátora. Nemocní lenalidomid užívali perorálně v 28denních cyklech D1-D21 s týdenní pauzou, úvodní dávka byla 25 mg/den. V případě toxicity se léčba modifikovala podle protokolu studie na 15 mg – 10 mg – 5 mg – event. 5 mg obden. Lék se podával do progresu či toxicity a účinnost léčby se porovnávala s léčbou investigátora. U našeho pacienta byla během léčby lenalidomidem pozorována zejména hematologická toxicita. Tento

problém byl pozorován i v rámci celé studie – výskyt neutropenie ve studii grade 3–4 byl 44 % (lenalidomid), resp. 34 % (volba investigátora), výskyt trombocytopenie 18 % (lenalidomid) vs. 28 % (léčba dle investigátora). Léčba lenalidomidem vedla ve studii k vyšší léčebné odpovědi – 40 % (lenalidomid) vs. 11 % (léčba dle investigátora) ($p < 0,001$), medián trvání odpovědi byl 16,1 (lenalidomid) vs. 10,4 měsíce (léčba dle investigátora). Léčba lenalidomidem prodloužila ve studii PFS o 3 měsíce oproti volbě investigátora – medián PFS 8,7 (lenalidomid) vs. 5,2 měsíce ($p = 0,004$) (14, graf 4). Zajímavé bylo ale zjištění, že ve studii bylo cca 20 % pacientů, kteří z léčby lenalidomidem profitovali velmi dlouho. To byl i případ našeho nemocného, kde i při terapii redukujícími a následně až minimálními dávkami lenalidomidu (5 mg obden) byla pozorována dlouhodobá léčebná odpověď po dobu téměř 2 let. Pro další léčebnou linii jsme při 2. progresi zvolili ibrutinib, který v monoterapii dosahuje ve studiích až 68 % léčebných odpovědí s 21 % kompletních remisí. 2leté PFS a OS je 31 %, resp. 47 % s mediánem PFS 13 měsíců. Medián trvání léčebné odpovědi v této registrační studii byl 17,5 měsíců (15). U našeho pacienta došlo ke zpoždění zahájení terapie kvůli administrativním problémům při schvalování léku ve vztahu k pojišťovně, což vedlo k významné progresi lymfomu. Ačkoli nemocný zprvu za-

reagoval na léčbu ibrutinibem a dosáhl PR, tak následně došlo k 3. progresi, která pokračovala i na dalších léčebných liniích.

Závěr

Lymfom z buněk plášťové zóny patří stále mezi velmi obtížně kurabilní a agresivní onemocnění. U starších nemocných je léčba založena na středně intenzivních chemoterapeutických režimech na bázi antracyklinu, alkylačních látek a cytosin-arabinosidu v kombinaci s biologickou léčbou rituximabem. Prognóza R/R onemocnění je obecně špatná a léčba v dnešní době není standardizována, proto před rozhodnutím o terapii R/R nemocného je vhodné vždy kontaktovat Centrum intenzivní hematologické péče a zvážit možnost eventuálního zařazení nemocného do klinického hodnocení. Zavedení nových léků typu ibrutinibu, lenalidomidu do běžné klinické praxe obecně zlepšuje prognózu nemocných a průměrné přežití se tak prodlužuje na 6–8 let. Další zlepšení osudu nemocných očekáváme zavedením dalších nových léků (např. inhibitoru antiapoptotického proteinu BCL2/venetoclax – ABT-199/GDC-0199/ či inhibitoru mTOR /temsirolimus/), vzájemnou kombinací těchto „tzv. malých molekul“ a jejich kombinací s biologickou léčbou a/nebo s cytostatiky.

LITERATURA

1. Dreyling M. Mantle cell lymphoma: biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 191–198.
2. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(10): 750–762.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84(5): 1361–1392.
4. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, et al. WHO 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
5. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558–565.
6. Kluin – Nelemans HC, Doorduijn JK. Management of mantle cell lymphoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 1229–1236.
7. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunotherapy

- with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *J Clin Oncol*. 2005; 23(9): 1984–1992.
8. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1; 20(5): 1288–1294.
9. Trnėný M, Klener P, Belada D, et al. The outcome of mantle cell lymphoma patients after treatment failure and prognostic value of secondary mantle cell international prognostic index (sec MIPI). *Blood* 2014; 124: 4425.
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): 520–531.
11. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autolo-

- gous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCLnet). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: 151.
12. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381: 1203–1210.
13. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 944–953.
14. Trnėný M, Lamy T, Walewski, 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): 319–331.
15. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369: 507–516.