

# Liečba lokalizovaného a pokročilého difúzneho veľkobunkového lymfómu

MUDr. Veronika Ballová

Klinika onkohematológie NOÚ, Bratislava

Difúzny veľkobunkový lymfóm je jeden z najčastejších typov malígnych lymfómov. Pacienti s DLBCL sa líšia klinickou manifestáciou ochorenia, prognózou a odpoveďou na liečbu. Prehľadový článok je venovaný liečbe lokalizovaného a pokročilého štádia DLBCL u mladých aj starších pacientov, ako aj u pacientov v rôznych špecifických klinických situáciách.

**Kľúčové slová:** difúzny veľkobunkový lymfóm, liečba, chemoimunoterapia.

## Treatment of localised and advanced diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma is the most common type of malignant lymphomas. Patients with DLBCL vary in clinical presentation, prognosis and response to current therapies. This article reviews the therapy options in patients with localised and advanced DLBCL in young and elderly patients and also in patients in different special clinical situations.

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, therapy, chemoimmunotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 165–169

## Úvod

Difúzny veľkobunkový lymfóm (DLBCL) patrí medzi najčastejšie malígne lymfómy, predstavuje asi 30 – 40 % všetkých non-Hodgkinových lymfómov (NHL) u dospelých populácie. Dnes vieme, že kategória DLBCL predstavuje heterogénnu skupinu agresívnych lymfómov, v rámci ktorej rozlišujeme niekoľko histologických variantov a klinických podtypov. Tieto sa líšia jednak prítomnosťou určitých imunohistochemických znakov, morfológicky, ale aj typickou klinickou manifestáciou, distribúciou ochorenia, výskytom v určitej vekovej skupine a tiež prognózou.

Dlhodobé prežívanie je veľmi variabilné a pohybuje sa v rozmedzí menej ako 30 % až po viac 90 % pacientov, v závislosti od klinicko-biologických prognostických ukazovateľov. Medzi známe prognostické ukazovatele patrí IPI a rôzne revidované verzie IPI, molekulový typ DLBCL podľa génovej expzie a prítomnosť niektorých genetických abnormalít v nádorových bunkách. Detailné informácie o molekulovej patológii a prognostických faktoroch pri DLBCL možno nájsť v samostatných kapitolách v predchádzajúcich číslach Onkológie.

Pri rozhodovaní o liečbe pacienta s DLBCL v reálnej praxi berieme do úvahy nasledujúce faktory: 1.) rozsah ochorenia, 2.) IPI, 3.) prítomnosť veľkej tzv. „bulky“ masy (akákoľvek masa alebo konglomerát uzlín o veľkosti  $\geq 10$  cm), 4.) vek a 5.) sprievodné ochorenia pacienta. Pacientov s novodiagnostikovaným DLBCL môžeme tak rozdeliť do troch základných skupín: pacienti s lokalizovaným ochorením a nízkym IPI, pacienti s pokročilým ochorením a pacienti vo vyššom

veku. Nezriedka sa stretávame s pacientmi s rôznymi sprievodnými ochoreniami, prípadne v rôznych špecifických situáciách – napríklad DLBCL v tehotenstve, DLBCL u veľmi starých pacientov, u pacientov po prekonanom infarkte myokardu, u HIV pozitívnych pacientov či pacientov s vírusovými hepatitídami. Sú to všetko reálne situácie a musíme ich v liečbe zohľadniť.

Štandardným režimom, ktorý sa v liečbe DLBCL používa v súčasnosti, je R-CHOP-21 (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón). U pacientov s vyšším rizikom možno použiť aj režim R-CHOP-14 (podáva sa každých 14 dní), ktorý je však spojený s vyššou hematologickou a infekčnou toxicitou, vyžaduje si podávanie rastových faktorov a dobrú spoluprácu pacienta. Jedným z intenzifikovaných režimov, ktorý sa používa najmä vo Francúzsku u mladších pacientov s vyšším rizikom, je R-ACVBP (rituximab, doxorubicín, cyklofosfamid, vindezin, bleomycín, prednizón, metotrexát, ifosfamid, cytozínarabinozid) (1). Tento režim je spojený so signifikantne vyššou hematologickou a infekčnou toxicitou, vyžaduje si skúsenosť a veľmi dobrú spoluprácu pacienta. Obsahuje vindezin, ktorý nie je na Slovensku registrovaný. Mimo Francúzska nebol tento režim z uvedených dôvodov všeobecne akceptovaný. V USA boli dosiahnuté veľmi dobré výsledky pri použití režimu DA-EPOCH – „dose adjusted“ (etopozid, vinkristín, cyklofosfamid, doxorubicín) (2). Tento režim sa testoval u pacientov s vysokým rizikom, s primárnym mediastinálnym DLBCL a aj u pacientov s double-hit lymfómami. Zatiaľ sú k dispozícii len výsledky fázy II klinických štúdií. Nábor pacientov v klinickej štúdií fázy III,

v ktorej bol porovnávaný R-CHOP s DA-EPOCH-R, bol nedávno ukončený, štatistická analýza ešte neprebehla. Napriek tomu si DA-EPOCH získava v poslednom období popularitu nielen v USA, ale aj v niektorých iných krajinách. Režim DA-EPOCH je založený na podávaní cytostatík v kontinuálnej infúzii v priebehu 96 hodín, potrebná je hospitalizácia a zavedenie centrálného venózneho katétra. Dávky cytostatík sa adaptujú podľa hematologickej toxicity po predchádzajúcom cykle, čo si vyžaduje časté kontroly krvného obrazu a následnú úpravu dávok (s cieľom eskalácie dávok).

## Liečba pacientov s lokalizovaným ochorením (štádium I – II) a nízkym rizikom (aIPI 0,1)

Táto skupina pacientov predstavuje asi tretinu všetkých pacientov s DLBCL. V rámci uvedenej skupiny možno oddeliť podskupinu pacientov, ktorí nemajú „bulky“ masu (najčastejšie je bulky masa definovaná ako masa o veľkosti  $\geq 10$  cm, v nemeckých štúdiách je definovaná ako masa  $\geq 7,5$  cm) a žiaden rizikový faktor (aIPI 0). Ide o pacientov s veľmi dobrou prognózou a ich dlhodobé prežívanie je na úrovni 95 %. Do tejto skupiny možno okrem pacientov s lokalizovaným nodálnym postihnutím zaradiť aj pacientov s primárnym extranodálnym DLBCL s lokalizovaným ochorením, bez prerastania do okolia a bez rizikových faktorov (napríklad primárny DLBCL žalúdka, kože a iné). U týchto pacientov máme v zásade dve možnosti. Buď použijeme kombinovanú liečbu, t. j. 3 – 4 cykly R-CHOP v kombinácii s následnou rádioterapiou (RT) 30 – 36 Gy na iníciaľne postihnutú oblasť, alebo sólo 6

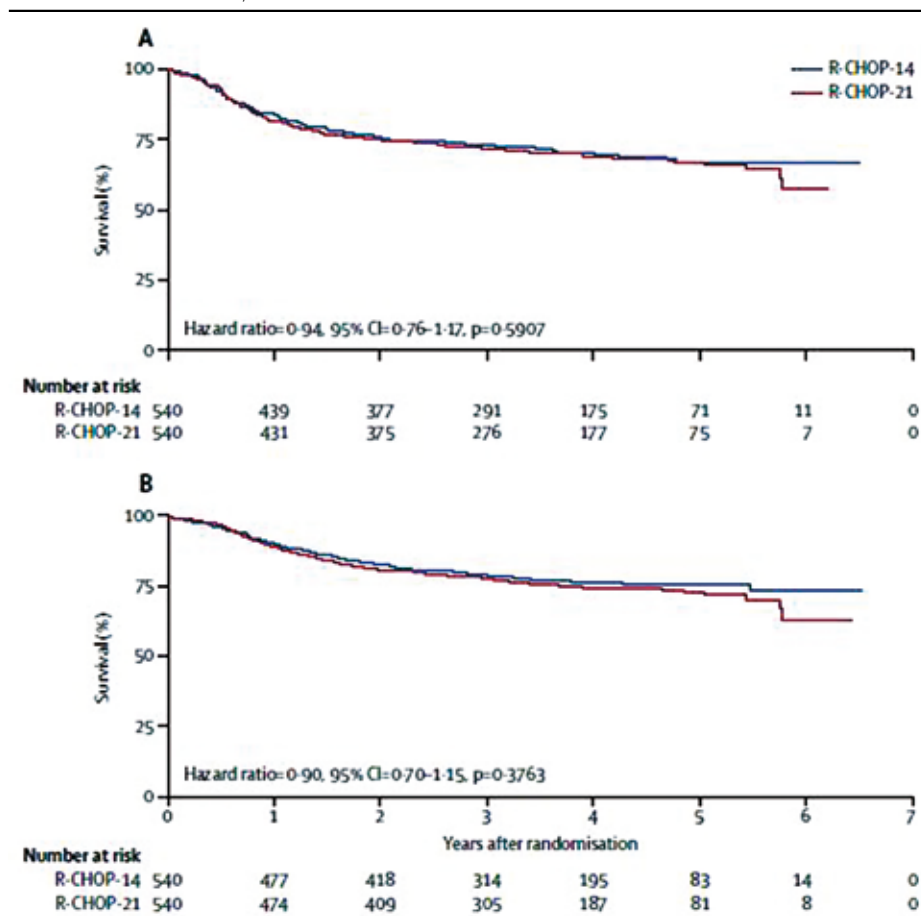
cyklov R-CHOP bez RT. Tieto dva prístupy neboli navzájom porovnávané. V klinickej praxi sa rozhodujeme individuálne, pričom zohľadňujeme vek, sprievodné ochorenia, toleranciu chemioterapie (CHIT) a možné neskoré následky RT. U starších pacientov môže byť výhodnejšie použitie kratšej CHIT s RT, u mladších myslíme viac na následky RT (napríklad na oblasť žalúdka alebo krku), a preto častejšie volíme dlhšiu CHIT bez RT. Sporadicky sa stretávame so situáciou, že u pacienta bolo ochorenie lokalizované a operačne bol tumor kompletne odstránený. Napríklad pacient po exstirpácii jedinej postihnutej uzliny, po kompletnom odstránení kožného infiltrátu, tonzily, po kompletnej resekcii postihnutej úseku čreva a podobne. Dôležité je mať istotu, že bolo ochorenie naozaj lokalizované a po operácii nie sú známky aktivity ochorenia, čo zistíme najlepšie pomocou postoperačného PET/CT vyšetrenia. Na liečbu tejto skupiny pacientov neexistujú údaje z prospektívnych štúdií. Publikované boli len skúsenosti v jednotlivých prípadoch či z jednotlivých pracovísk. Nedávno boli publikované výsledky retrospektívnej analýzy malého súboru pacientov, ktorých prežívania bez progresie, ako aj celkové prežívania po podaní 3 – 4 cyklov R-CHOP bolo na úrovni 94 % (3). U pacientov s lokalizovaným ochorením po kompletnom odstránení tumoru možno podať skrátenú CHIT vo forme 3 – 4 cyklov namiesto 6 cyklov R-CHOP.

Druhú podskupinu tvoria pacienti s lokalizovaným ochorením (št. I – II) a s prítomnou „bulky“ masou a/alebo rizikovým faktorom (aalPI 1). Sú to pacienti s menej priaznivou prognózou. Štandardnou liečbou je 6 x R-CHOP s následnou RT na oblasť „bulky“ masy v celkovej dávke 30 – 40 Gy. Ako ukázali výsledky MInT štúdie, prídanie RT zlepšilo 3-ročné prežívania bez udalosti (EFS) zo 78 % na 89 % (4). Následná štúdia Unfolder (pacienti vo veku 18 – 60 rokov, aalPI 0 + „bulky“ masa alebo aalPI 1) ukazuje na základe preliminárnych výsledkov, že pacienti, ktorí po 6 x R-CHOP absolvovali konsolidačnú RT, mali signifikantne lepší EFS v porovnaní s pacientmi bez RT (81 % verzus 65 %). Tieto výsledky viedli k predčasnému ukončeniu randomizácie z hľadiska RT (4).

### Liečba pacientov s pokročilým ochorením

Ide o heterogénnu skupinu pacientov s horšou prognózou. Výsledky randomizovaných štúdií potvrdili, že prídanie rituximabu do liečby viedlo k zlepšeniu celkového prežívania pacientov s DLBCL o 10 – 15 % (5 – 7). V snahe zlepšiť liečebné odpovede a dlhodobé prežíva-

**Graf 1.** Prežívania bez progresie (A) a celkové prežívania (B) pacientov liečených R-CHOP-14 a R-CHOP-21. Lancet 2013;381:1817-26

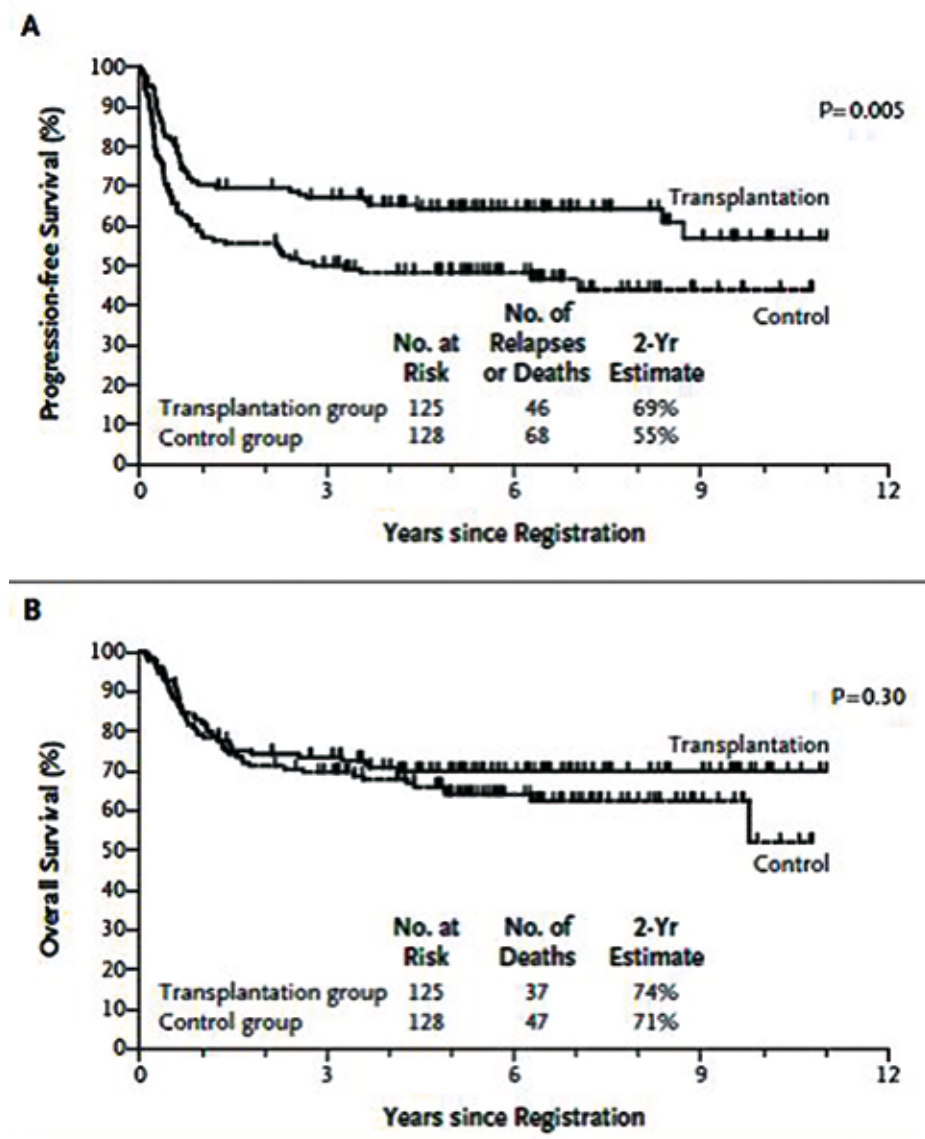


nie pacientov s pokročilým ochorením a vyšším rizikom bolo vytvorených niekoľko intenzifikovaných modifikácií R-CHOP ako R-CHOP-14, R-megaCHOP, R-CHOEP, R-ACVBP. Intenzifikácia spočíva v skrátení intervalov na 14 dní alebo v prídanie etopozidu k režimu CHOP, zvýšení dávok cytostatík alebo kombináciou uvedených možností. V ére pred rituximabom sa zdalo, že intenzifikované režimy sú účinnejšie, avšak prídanie rituximabu prekonalo význam dávkovej intenzifikácie a zúžilo diskusiu na zodpovedanie otázky, či je R-CHOP-14 lepší ako R-CHOP-21. Výsledky štúdií fázy II, ako aj randomizovanej štúdie pre starších pacientov (> 60 rokov) RICOVER60 favorizovali 6 cyklov R-CHOP-14 v porovnaní s R-CHOP-21 (7). Následne boli publikované výsledky dvoch randomizovaných štúdií, ktoré nepotvrdili lepší účinok R-CHOP-14. Francúzska štúdia LNH03-6B skupiny LYSA pre starších pacientov (≥ 60 rokov) porovnávala 8 x R-CHOP-21 a 6 x R-CHOP-14 (8). Podobný dizajn mala aj britská štúdia skupiny BNLI, do ktorej boli zaradovaní aj mladší pacienti (≥ 18 rokov). V oboch týchto štúdiách sa nepotvrdilo lepšie prežívanie bez progresie a celkové prežívanie pri použití režimu R-CHOP-14 (9) (graf 1). Preto 8 cyklov R-CHOP-21 je aj naďalej štandardnou

liečbou pacientov s pokročilým ochorením a 6 cyklov R-CHOP-14 (celkovo 8 dávok rituximabu) je akceptovaná, rovnako účinnou alternatívou za podmienky štandardného podávania rastových faktorov.

Pacienti so stredne vysokým a s vysokým rizikom (aalPI 2, 3). U tejto skupiny pacientov s nepriaznivou prognózou je asi najviac nezodpovedaných otázok, a teda najväčšia diskusia o tom, čo možno považovať za štandardnú liečbu. Prídanie rituximabu zlepšilo výsledky aj u pacientov s vysokým rizikom, napriek tomu pri liečbe R-CHOP nastane asi u 25 – 30 % pacientov progresia počas liečby alebo dôjde k včasnemu relapsu do 1 roka po liečbe a dlhodobo prežíva len 50 – 55 % pacientov. Použitie R-CHOP-14 nevedlo k zlepšeniu výsledkov u pacientov s vysokým rizikom (9). V niektorých krajinách sa používajú dávkovo denzné režimy R-ACVBP (1) alebo R-CHOEP (10), tieto však neboli priamo porovnávané v randomizovanej štúdií s R-CHOP u pacientov s vysokým rizikom. Ďalšou možnosťou, ako zlepšiť dlhodobé prežívanie tejto skupiny pacientov, je použitie vysokodávkovanej chemoterapie s autológou transplantáciou (ASCT) v rámci konsolidácie po štandardnej CHIT. Výsledky randomizovaných štúdií z obdobia

**Graf 2.** Prežívanie bez progresie (A) a celkové prežívanie (B) pacientov liečených 8xR-CHOP a 6xR-CHOP + ASCT. N Engl J Med 2013;369:1681-90



pred rituximabom sú už v súčasnosti nepoužiteľné. V ére rituximabu prebehli štyri randomizované štúdie, ktoré porovnávali účinnosť CHIT verus CHIT + ASCT (10 – 13). Výsledky dvoch z týchto štúdií nedokázali prínos ASCT v prvej línii (10, 11). V ďalších dvoch štúdiách viedla ASCT v prvej línii k predĺženiu PFS, avšak bez vplyvu na OS (12, 13). Jednou z nich je americká štúdia S97004, v ktorej boli pacienti s aalPI 2, 3 randomizovaní na rameno štandardnej liečby 8 x R-CHOP alebo na experimentálne rameno 6 x R-CHOP + ASCT (12). Pri mediáne sledovania 6,3 roka mali pacienti v transplantačnom ramene signifikantne dlhšie 2-ročné PFS (69 % verus 55 %), avšak bez rozdielu v OS (74 % verus 71 %) (graf 2). Vysvetlením je účinnosť transplantácie ako záchranej liečby pri progresii či relapse pacientov na kontrolnom netransplantačnom ramene. Pri vyhodnocovaní štúdie bola vykonaná aj neplánovaná separátna analýza podskupín pacientov

s aalPI 2 a aalPI 3. V podskupine 88 pacientov s vysokým rizikom (aalPI 3) mali pacienti na transplantačnom ramene signifikantne dlhšie 2-ročné PFS (75 % verus 41 %) aj OS (84 % verus 64 %). Na základe dostupných výsledkov nie je v ére rituximabu ASCT štandardne indikovaná v prvej línii liečby pacientov s pokročilým ochorením. Autológnu transplantáciu možno zvážiť v rámci konsolidácie u podskupiny mladých pacientov s DLBCL s vysokým rizikom (aalPI3) a štandardne je indikovaná u pacientov, ktorí nedosiahnu po CHIT kompletnú remisiu.

### Liečba starších a komorbidných pacientov

Incidencia DLBCL narastá so zvyšujúcim sa vekom, preto starší a komorbidní pacienti predstavujú nezanedbateľnú časť pacientov s DLBCL. V kontraste s tým je fakt, že najmä v minulosti mala väčšina klinických štúdií vekový limit 60 –

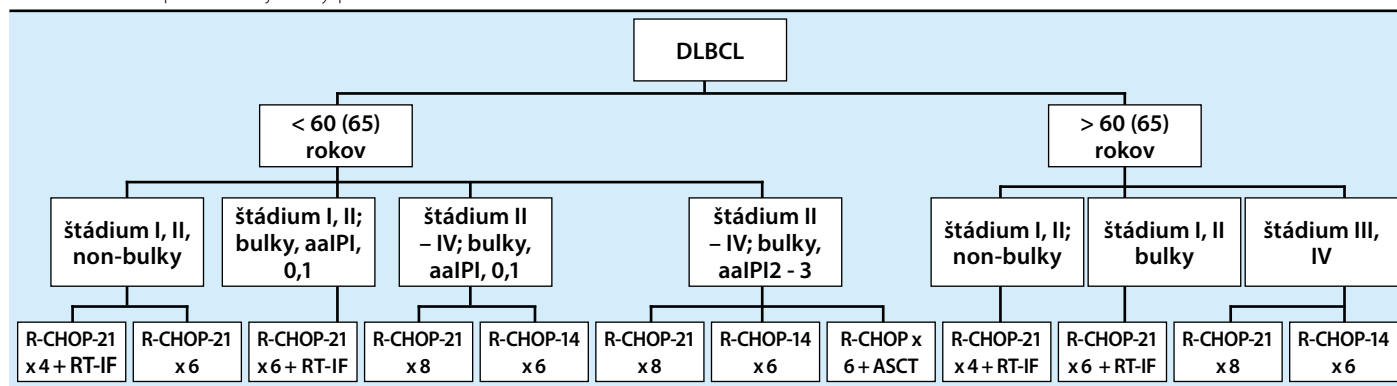
65 rokov, alebo bolo možné do štúdií zaradiť len pacientov vo veľmi dobrom celkovom stave bez významných komorbidít. A tak boli závery a odporúčania z klinických štúdií nezriedka ťažko aplikovateľné na starších a komorbidných pacientov v našich ambulanciách. V našich podmienkach možno starších pacientov rozdeliť do dvoch skupín. Prvú tvoria pacienti vo veku 60 – 75 rokov v dobrom celkovom stave a bez významných komorbidít a druhú predstavujú pacienti vo veku nad 75 rokov spolu s pacientmi s významnými komorbiditami.

### Pacienti vo veku 60 – 75 rokov bez významných komorbidít

Túto skupinu tvoria pacienti, ktorých možno liečiť podobne ako mladších pacientov, a za štandardnú liečbu považujeme 6 – 8 cyklov R-CHOP. Cieľom je vyliečenie, preto sa odporúča podávať prvé 2 – 3 cykly v 100 % dávkach, neskôr možno podľa tolerancie a toxicity zvážiť redukciu dávok (najčastejšie prednizónu, vikristínu, adriamycínu) s cieľom dodržania 3-týždňových intervalov a podania plánovaného počtu cyklov CHIT. U starších pacientov treba počítať s častejšou hematologickou toxicitou a takmer štandardným používaním rastových faktorov. U pacientov s diabetom je vhodné podávať nižšie dávky prednizónu (40 – 60 mg) a vikristínu (pre zvýšené riziko závažnej neuropatie). U pacientov s lokalizovaným ochorením možno zvážiť kombinovnú liečbu, t. j. 3 – 4 x R-CHOP + RT na postihnuté oblasti. U pacientov s pokročilým ochorením sa odporúča predfáza, t. j. podanie 1 mg vikristínu i. v. v D-7 a prednizónu 40 – 100 mg po obdobie 7 – 10 dní pred podaním 1. cyklu R-CHOP (14). Počas týchto 7 – 10 dní nastáva zlepšenie celkového stavu pacienta, zlepši sa chuť do jedla a príjem tekutín, čo vedie k zlepšeniu tolerancie CHIT a zníženiu rizika syndrómu z rozpadu, ako aj závažných komplikácií, ktoré boli príčinou vyššej mortality po začatí liečby starších pacientov s pokročilým ochorením.

### Pacienti vo veku nad 75 rokov a pacienti s významnými komorbiditami

Mnohí pacienti vo veku nad 75 rokov by už liečbu R-CHOP v plných dávkach netolerovali, táto liečba by viedla k častým odkladom, predčasnému ukončeniu liečby a aj zvýšenej mortalite. Pacienti v dobrom celkovom stave, bez významnej kardiálnej komorbidity môžu byť liečení tzv. R-mini-CHOP (15). Pri tomto režime sa podáva rituximab v štandardnej dávke a dávky ostatných liekov sú redukované na 50 %. Starší

**Graf 3.** Schéma prvolíniovej liečby pacientov s DLBCL

Vysvetlivky: R-CHOP-14 x 6 = 6 x podanie CHOP + 8 x rituximab; ASCT = autolónna transplantácia krvotvorných buniek (Onkológia 2014;9(2), Sojáková M)

pacienti majú vyššie riziko vzniku neuropatie, ktorá môže dlhodobo zhoršovať kvalitu života a sebestačnosť pacienta. Pri vzniku neuropatie je potrebné zvážiť ďalšie podávanie vikristínu. Antracyklín možno podávať pacientom, ktorí nemajú príznaky srdcového zlyhávania a majú ejekčnú frakciu ľavej komory (EF LK) 50 %. U pacientov s EF LK 30 – 50 % možno podávať antracyklíny, avšak odporúča sa redukcia dávok a prísnejší monitoring, prípadne podávať lipozomálny doxorubicín (16). V prípade kontraindikácie podávania antracyklínov možno zvoliť kombináciu rituximabu s niektorým z režimov ako CEPP (cyklofosamid, etoposid, prokarbazín, prednizón), COPP (cyklofosamid, vikristín, prokarbazín, vinkristín), COEP (cyklofosamid, vikristín, etoposid, prednizón) alebo GCVP (gemcitabín, cyklofosamid, vikristín, prednizón).

Schematické znázornenie liečby pacientov s DLBCL v prvej línii je znázornené v grafe 3.

### CNS profylaxia

Progresia či recidíva ochorenia v CNS je závažná a často fatálna komplikácia. Mnohé štúdie z éry rituximabu ukázali zníženie rizika recidívy v CNS, a to najmä v dôsledku lepšej systémovej účinnosti CHIT, keďže rituximab nepreniká cez hemato-encefalickú bariéru. V súčasnosti sa riziko relapsu v CNS u všetkých pacientov s DLBCL uvádza na úrovni 2 – 9,9 % (17). U selektovanej skupiny pacientov s vysokým rizikom je však incidencia CNS relapsov až 33 % (18). V klinickej praxi je teda dôležité identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom postihnutia CNS, u ktorých je indikovaná CNS profylaxia. V tejto oblasti je veľa nejasností a názorová nejednotnosť. Jednak z hľadiska definície rizikovej skupiny pacientov, tak aj z hľadiska definície typu účinnej profylaktickej liečby. Medzi rizikové faktory pre CNS relapsy patrí aalPI  $\geq 2$ , postihnutie  $\geq 2$  extracranálnych lokalít, infiltrácia testes, infiltrácia prinosových dutín, infiltrácia epidurálneho priestoru, infiltrácia obličiek, nadobličiek a kostnej drene

(neplatí pre malobunkovú komponentu v KD pri transformovaných lymfómoch), proliferačná aktivita Ki67  $\geq 90$  % (19). Predmetom diskusie vo svete je aj optimálny spôsob CNS profylaxie. Podľa údajov zo štúdií v ére rituximbu, relapsy nastávajú častejšie v parenchýme mozgu (65 – 76 %) než v oblasti leptomeningov. Tento fakt sponchybuje účinnosť intratekálne podávaných cytostatík v rámci CNS profylaxie. Na základe odporúčaní NCCN možno u pacienta s rizikovými faktormi pre CNS relapsy podať CNS profylaxiu vo forme 4 – 8 dávok intratekálnej chemoterapie, konkomitatne s CHIT (hydrokortizón, metotrexát +/- cytozínarabionozid) alebo 1 – 2 cykly vysoko-dávkového metotrexátu (3 – 3,5 g/m<sup>2</sup>) v priebehu CHIT alebo následne po CHIT, ak dosiahli kompletnú remisiu (19). U mladších pacientov s proliferačnou aktivitou  $\geq 90$  %, ako aj u pacientov s postihnutím CNS v čase diagnózy (ak majú aj systémové ochorenie) možno použiť protokoly, ktoré sa používajú pri liečbe Burkittovho lymfómu, ktoré štandardne obsahujú systémové aj intratekálne podávanie metotrexátu aj cytozínarabionozidu (20). Takto liečime pacientov s DLBCL s vysokou proliferačnou aktivitou aj na našom pracovisku.

### Udržiavacia liečba

Ako ukázali výsledky randomizovanej klinickej štúdie NHL 13, udržiavacia liečba rituximabom nevedla k zlepšeniu prežívania pacientov (21). U pacientov s DLBCL nie je teda udržiavacia liečba rituximabom ani žiadnym iným liekom v súčasnosti indikovaná.

### Liečba pacientok s DLBCL v tehotenstve

Podávanie chemoterapie v priebehu prvého trimestra je kontraindikované vzhľadom na vysoké riziko spontánneho potratu a závažných kongenitálnych malformácií. Preto, ak sa diagnostikuje agresívny lymfóm v prvom trimestri, odporúča sa umelé prerušenie tehotenstva (22). V priebehu

druhého a tretieho trimestra možno v prípade potreby podávať chemoterapiu. Podávanie cytostatík, ktoré sú súčasťou R-CHOP, je v tejto fáze tehotenstva pomerne bezpečné tak pre matku, ako aj pre plod. Výskyt vrodených chýb a odumretia plodu sa uvádza 5 % (23). Liečba rituximabom počas tehotenstva môže spôsobiť reverzibilnú B-bunkovú depléciu u dieťaťa po narodení. V prípade zistenia lymfómu v neskoršej fáze tehotenstva možno zvážiť podľa stavu pacientky prísnu observáciu a v spolupráci s gynekológom a neonatológom naplánovať predčasné ukončenie gravidity (po 34. – 35. týždni).

### Liečba pacientov s DLBCL a vírusovou hepatitídou B (VHB)

Liečba CHIT patrí medzi vysoko imunosuprimujúce liečby. U pacientov, ktorí prekonali VHB alebo sú nosičmi vírusu VHB, je počas CHIT vysoké riziko reaktívacie VHB. U pacientov s pozitívitou HBsAg je potrebné stanoviť počet kópií HBV DNA a v spolupráci s hepatológom musia byť títo pacienti liečení protívírusovou liečbou, ideálne ešte pred prvým podaním CHIT, počas celej CHIT a následne minimálne 6 – 12 mesiacov po ukončení CHIT. Odporúča sa lamivudin, entekavir alebo tenofovir, v závislosti od iniciálneho počtu kópií a tiež trvania imunosupresívnej liečby. Riziko reaktívacie VHB má aj časť pacientov, ktorí sú HBsAg negatívni, ale majú prítomné antiHbc protilátky. U týchto pacientov je potrebné aj stanovenie počtu kópií HBV DNA s cieľom vylúčiť prítomnosť okultnej infekcie. V prípade pozitivity HBV DNA je indikovaná profylaktická protívírusová liečba aj u HBsAg negatívnych pacientov s prítomnými antiHbc protilátkami rovnako ako u HBsAg pozitívnych pacientov (24).

### Liečba pacientov s DLBCL s HIV infekciou

V súčasnosti, v ére vysokoúčinnnej kombinovanej antiretrovírusovej liečby (HAART) je liečba HIV pozitívnych pacientov s DLBCL rovnaká ako



u ostatnej populácie. Štandardným režimom je R-CHOP. V minulosti pred érou HAART bol zaznamenaný signifikantný nárast závažných infekčných komplikácií a úmrtí v dôsledku bakteriálnych infekcií po pridaní rituximabu (14 %). Ako sa ukázalo, vysoké riziko smrteľnej infekčnej komplikácie mali predovšetkým pacienti s nízkym počtom CD4 (< 50/ul). Výsledky randomizovaných štúdií ukázali, že pridanie rituximabu u HIV pozitívnych pacientov na HAART viedlo k zvýšeniu dosiahnutých kompletných remisií, ako aj k predĺženiu prežívania pacientov a nebol zaznamenaný vyšší výskyt smrteľných infekčných komplikácií v ramene s R-CHOP v porovnaní s CHOP. Podmienkou na liečbu CHIT je liečba HAART počas celej liečby, bez prerušenia. Počas liečby CHIT sa odporúča profylaktická liečba PCP (sulfametoxazol/trimetoprim 960 mg/den alebo 2 x 960 mg/3 x do týždňa), antimykotická profylaxia (flukonazol 50 mg/d) a podávanie rastových faktorov v rámci primárnej profylaxie febrilnej neutropénie (24).

## Záver

Po rokoch neuspokojivých výsledkov pri liečbe režimom CHOP a intenzifikovanými režimami odvodenými od CHOP viedlo pridanie rituximabu do liečby k signifikantnému zlepšeniu prežívania pacientov vo všetkých vekových kategóriách a klinických podtypoch DLBCL. Problematickou zostáva naďalej skupina pacientov s vysokým rizikom. Pre túto skupinu pacientov sú výsledky liečby R-CHOP nedostatočné a otvorenou zostáva otázka, či intenzifikované a denzné režimy alebo autológna transplantácia môžu významne zlepšiť prežívanie rizikových pacientov. Jednou z ciest optimalizácie liečby a zlepšovania liečebných výsledkov by mohla byť adaptácia liečby podľa výsledkov včasného PET/CT vyšetrenia po 2 – 3 cykloch CHIT. Ďalšie možnosti zlepšovania liečebných výsledkov prinášajú nové lieky, ktoré sa v súčasnosti testujú v kombinácii s CHIT.

## Literatúra

1. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma

(LNH03-2B): an open label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9806):1858–67.

2. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multicenter study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica*. 2012;97(5):758–65.

3. Jungmin Jo, Dok HY, Sang WL, et al. Abbreviated chemotherapy for limited-stage diffuse large B-cell lymphoma after complete resection. *Blood Res*. 2014;49:115–9.

4. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the MabThera International trial (Mint) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12:1013–1022.

5. 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.

6. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121–7. Epub 2006.

7. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9:105–16.

8. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. A. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:525–33.

9. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381:1817–26.

10. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemoimmunotherapy (RCHOEP-14) or high-dose therapy (R-MEGA-CHOEP) for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 2012;13:1250–1259.

11. Milpied N-J, Legouill S, Lamy T, et al. No benefit of first-line rituximab (R)-highdose therapy (R-HDT) over R-CHOP14 for young adults with diffuse large b-cell lymphoma. Preliminary results of the GOELAMS 075 Prospective Multicentre Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2010;116:685 (ASH Annual Meeting Abstracts 2010).

12. Stiff PJ, Unger JM, Cook J, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP {+/-} R for eight cycles to CHOP {+/-} R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol*. 2011;29((Suppl 15)):8001. Abst (ASCO Meeting Abstracts) 504.

13. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al. A randomized multicentre phase III study for first line treatment of young patients with high risk (AAPI 2 – 3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): rituximab (R) plus dose-dense chemotherapy CHOP14/MEGACHOP14 with or without intensified high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Results of DLCL04 trial of Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Oncol*. 2011;22:106.

14. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004; 104:634–41.

15. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:460–468.

16. Fridrik MA, Petzer AL, Keil F, et al. Non-pegylated liposomal encapsulated doxorubicin reduces cardiotoxicity in 1st line treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Final results of a randomized trial. *Blood*. 2011;118(21):1149a (abstr 2676).

17. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer*. 2012;118:2944–51.

18. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009;113:3896–3902.

19. Ghose A, Kundu R, Latif T. Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B-cell lymphoma. *Critical Review in Oncology/Hematology*. 2014;91:292–303.

20. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia patients with rituximab and intensive chemotherapy; report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870–3879.

21. 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. [Epub ahead of print].

22. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012; 379(9815):580–587.

23. Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:4132–4139.

24. Ballová V, Provencio MP. *Cancer treatment in special clinical situations*. ESMO Handbook series. ESMO press; 2013.



**MUDr. Veronika Ballová**  
Klinika onkohematológie NOÚ  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
veronika.ballova@nou.sk