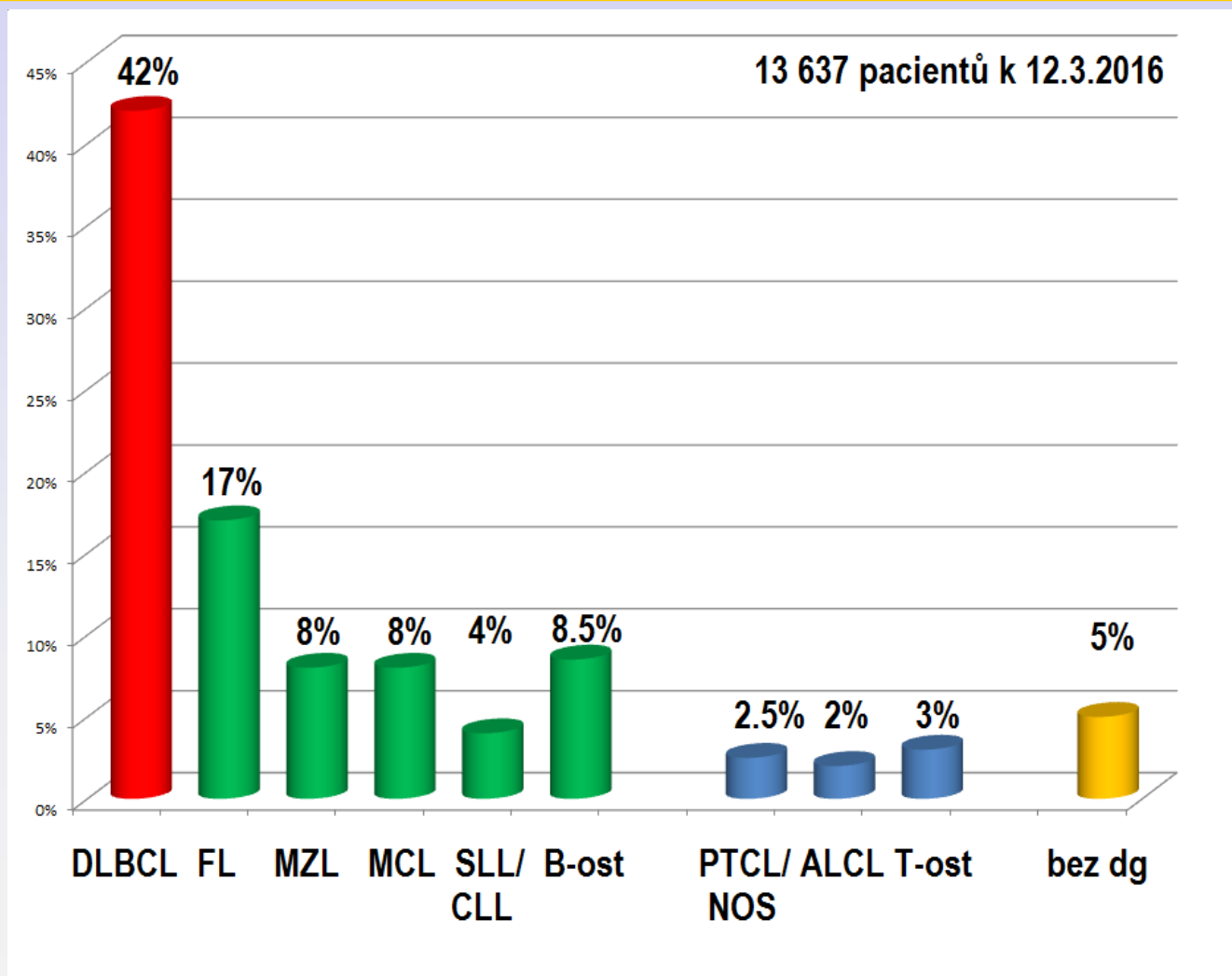


NEHODGKINSKÉ LYMFOMY II

Léčba – přehled

Distribuce ne Hodgkinských lymfomů v ČR (2016)



Klinické (nikoli WHO!) rozdělení lymfomů



Agresivní



Indolentní

**DLBCL (agresivní lymfom) a FL
(indolentní lymfom) tvoří celkem cca
60% nemocných**

Agresivní lymfomy

- **Difusní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL, cca 90%),**
- Burkittův lymfom (BL),
- Lymfoblastový lymfom (LBL),
- Periferní T-lymfomy (cca 80%)
- Lymfom z buněk pláště (**MCL, cca 70%**),
- Folikulární lymfom (**FL, cca 10%**)

Indolentní lymfomy

- Folikulární lymfom (FL, cca 90%),
- Lymfomy z buněk marginální zóny (MZL, cca 90%),
- Lymfom z buněk pláště (MCL, cca 30%),
- Lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL, cca 10%)

Určení klinického stadia

Postižení lymfatických orgánů – klinické stadium dle Ann Arbor (AA) klasifikace (Carbone et al. 1971, Lister et al. 1989)

Stadium I	Postižení 1 oblasti lymfatických uzlin (LU) nebo 1 extralymfatického orgánu (IE)
Stadium II	Postižení 2 nebo více skupin LU na téže straně bránice nebo lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu (IIE) včetně postižení 1 nebo více skupin LU na téže straně bránice
Stadium III	Postižení LU nebo lymfatických orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno lokalizovaným postižením 1 extralymfatického orgánu nebo tkáně (IIIE) nebo sleziny (IIIS) nebo obojího (IIISE)
Stadium IV	Difúzní nebo diseminované postižení 1 nebo více extralymfatických orgánů či tkání s nebo bez současného postižení LU

NHL – ne-Hodgkinův lymfom; LU – lymfatické uzliny; S – postižení sleziny; E – extranodální postižení; **písmo kurzívou** – neplatí pro lymfatické orgány.

Přípona A : bez celkových příznaků

Přípona B: s celk. příznaky = hubnutí (více než 10% za 6m), neinfekční febrilie , poty, zejména noční

Léčebné modality NHL

- Chemoterapie
- Immunoterapie
 - monoklonální protilátky
 - CART (chimeric antigen receptor T-cells)
- Radioterapie
- Autologní a alogenní transplantace
- Malé „chytré“ léky

Chemoterapie

- První linie nebo „záchranná“ léčba
- Kurativní v. paliativní
- Kombinovaná v. monoterapie
- **Nejčastější léčebný režim pro NHL – CHOP:**
cyklofosamid, adriamycin, vincristin, prednison

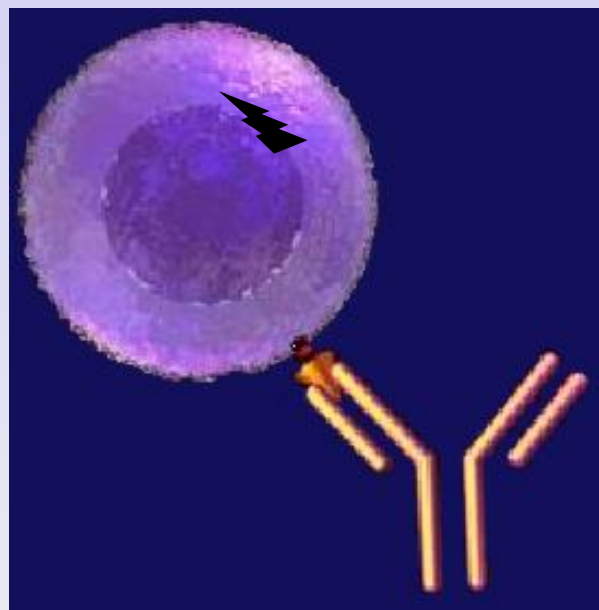
Režimy záchranné léčby:

- **Agresivní lymfomy:** Založené většinou na platině a etoposidu (ESHAP, DHAP)
- **Indolentní lymfomy:** bendamustin, imunoterapie, nové léky

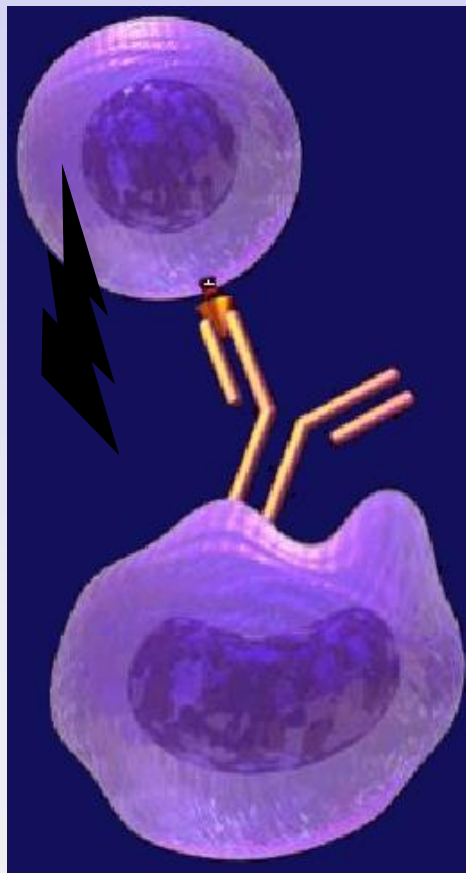
Imunoterapie

- **Pasívní** (protilátky)
- **Nekonjugované – radioimunokonjugáty - imunotoxiny**
 - Rituximab (Rituxan, Mabthera)
 - ^{90}Y Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)
 - Brentuximab vedotin (Adcetris)
- **Aktivní:**
 - **CART** (chimeric antigen receptor T-cells)
 - **Protinádorové vakcíny** (dendritické bky aj.)

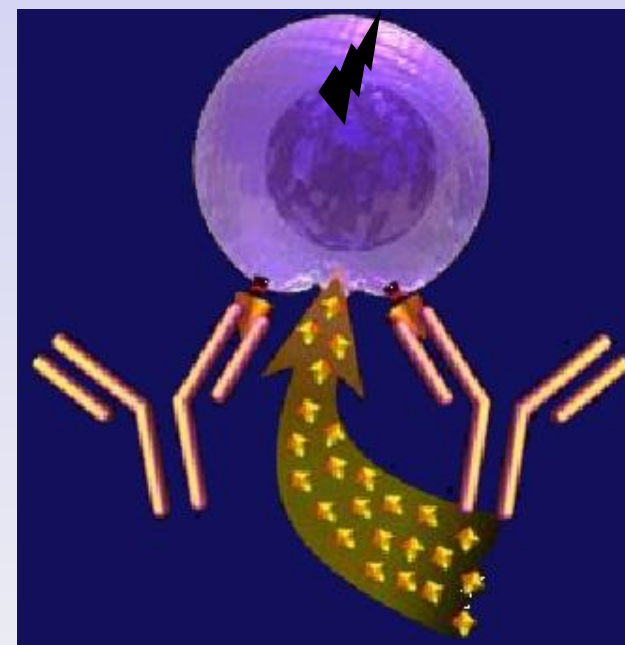
Mechanismy účinnosti nekonjugovaných protilátek (rituximab = Mabthera)



Přímá cytotoxicita

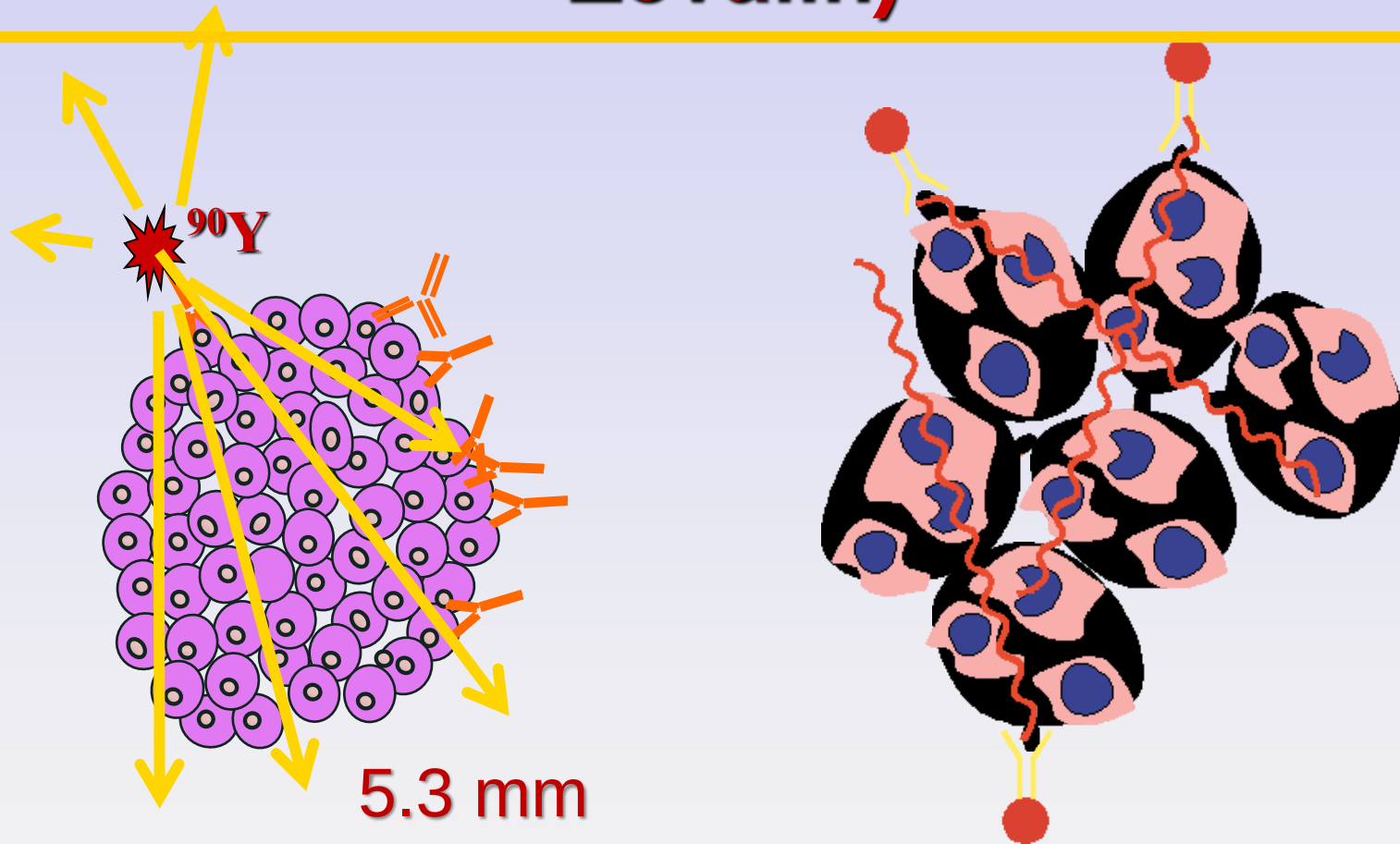


ADCC – cytotoxicita
zprostředkovaná
protilátkami



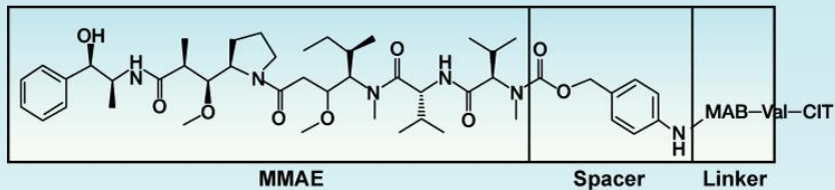
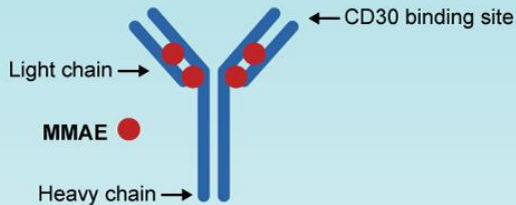
CDC - cytotoxicita
závislá
na komplementu

Mechanismus účinku radio- imunokonjugátů (ibritumomab tiuxetin, Zevalin)

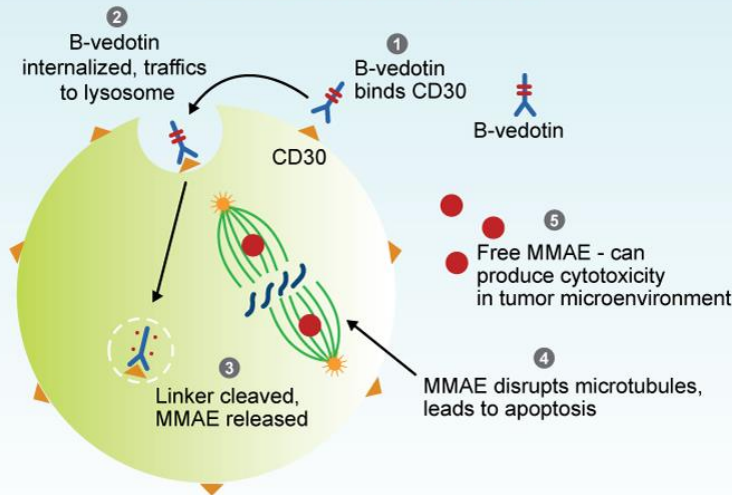


Bystander effect – „crossfire“ effect

Structure of Brentuximab Vedotin (B-Vedotin)



ADC Internalization Process

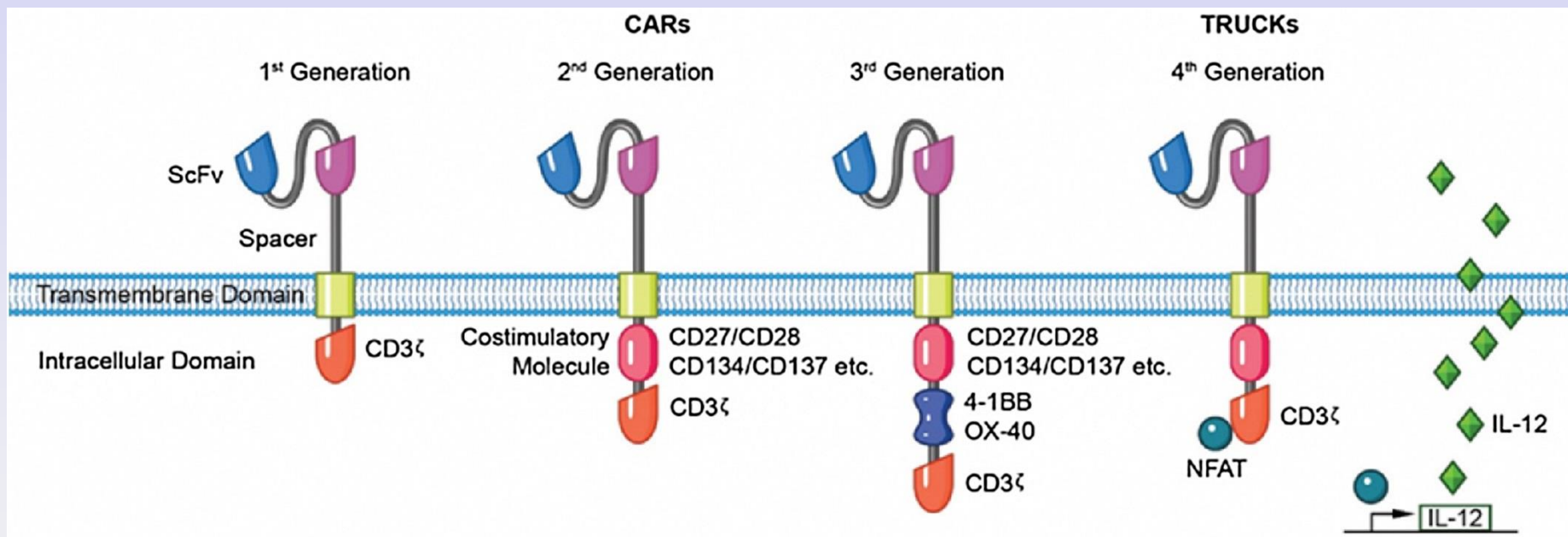


ADC = antibody-drug conjugate; MAB = monoclonal antibody; MMAE = monomethyl auristatin E (microtubule-disrupting agent)

Mechanism účinku imunotoxinu (brentuximab vedotin, Adcetris) antiCD30 + monomethyl auristatin E

Přímá cytotoxicita
+ bystander effect

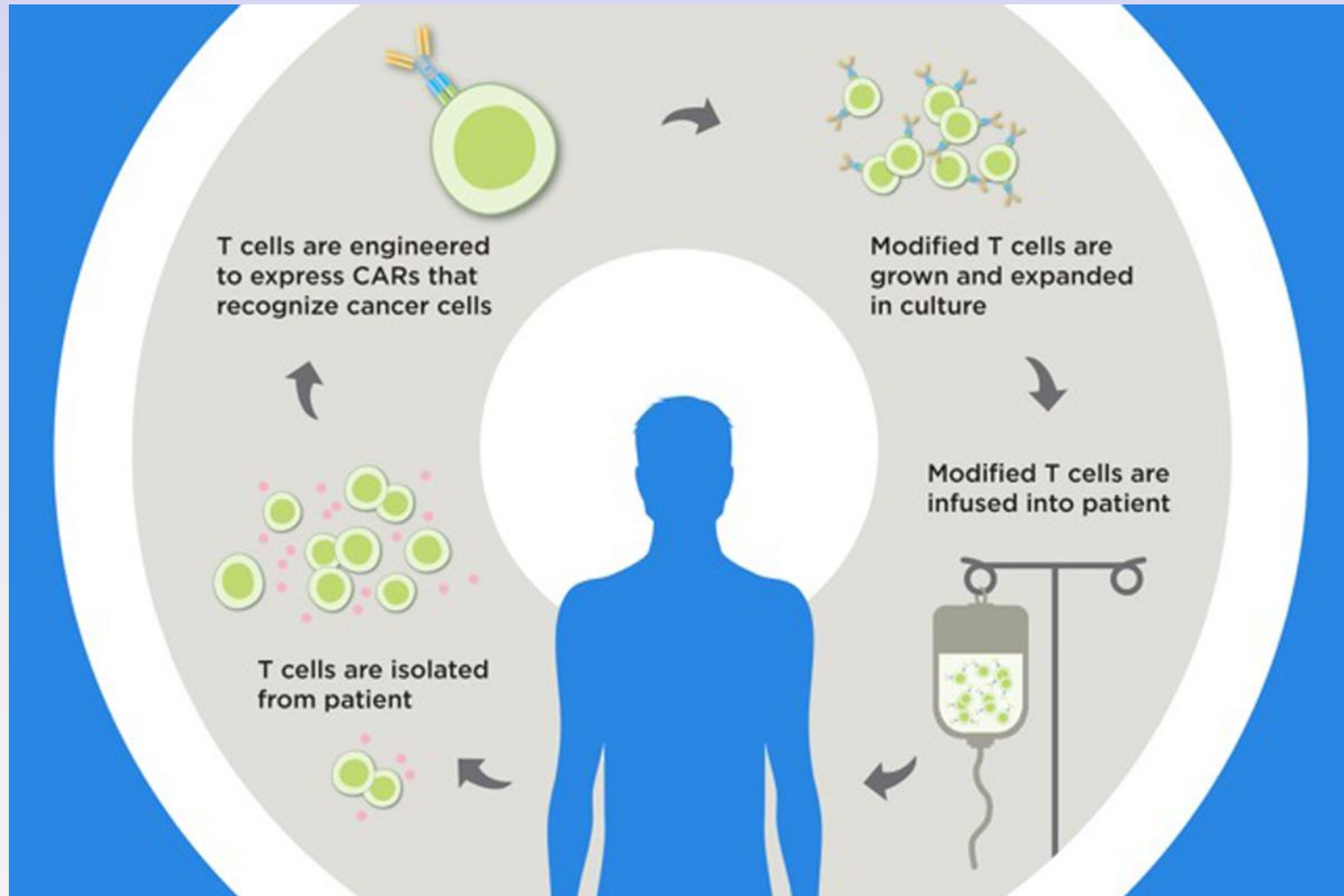
CAR – Chimerický Antigenní Receptor



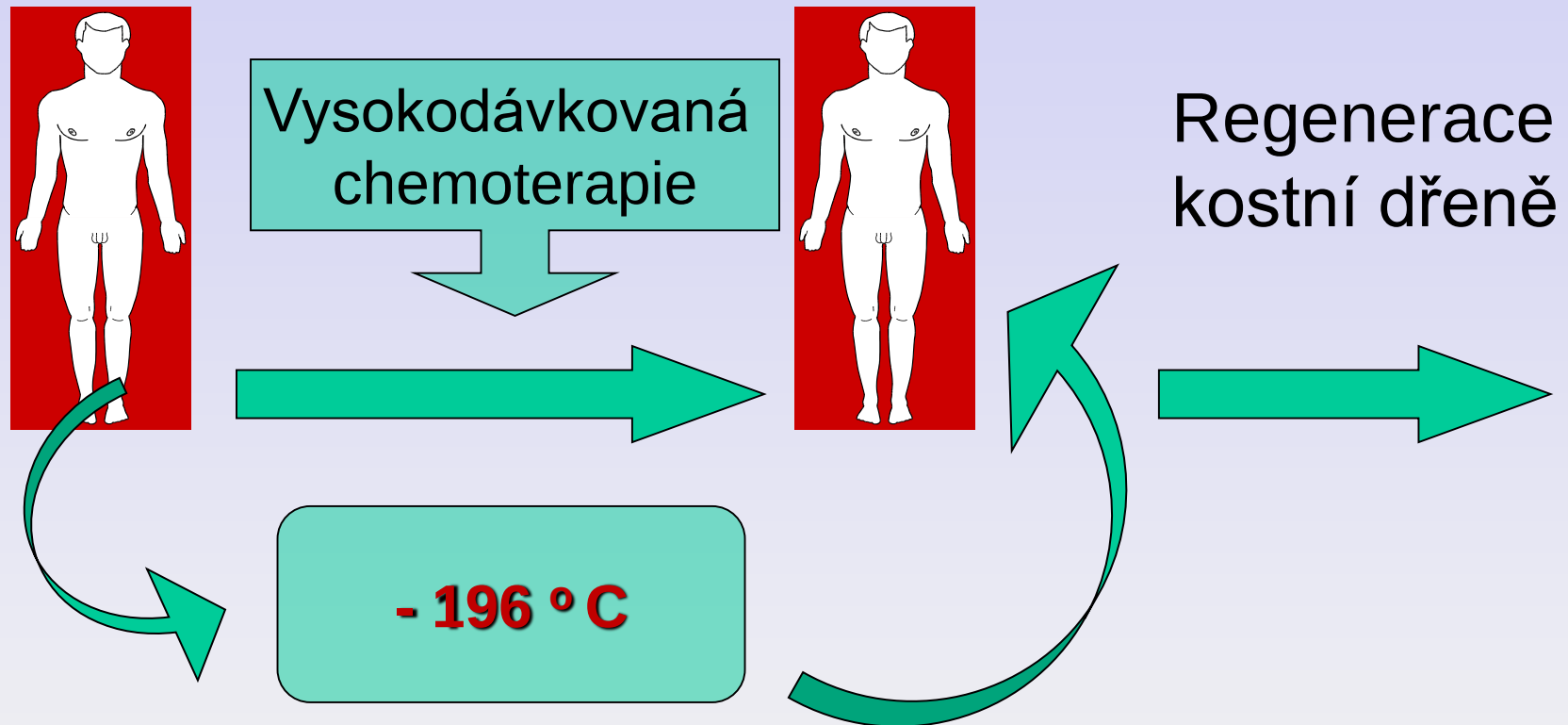
https://www.youtube.com/watch?v=8D6_xWYILy4



CAR-T lymphocyty



Autologní transplantace



Léčebný efekt: chemoterapie, krvetvorné buňky jsou pouze podpůrná léčba

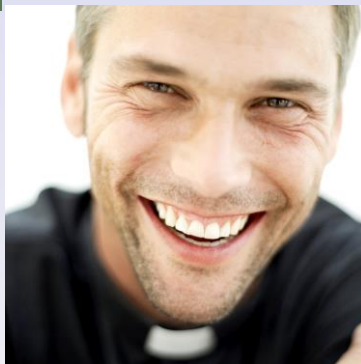
Alogenní transplantace



Pacient



**Imunosupresivní
chemo/radioterapie
(conditioning)**



Zdravý dárce



Separace



**Regenerace
dřeně a
dárcevského
imunitního
systému**

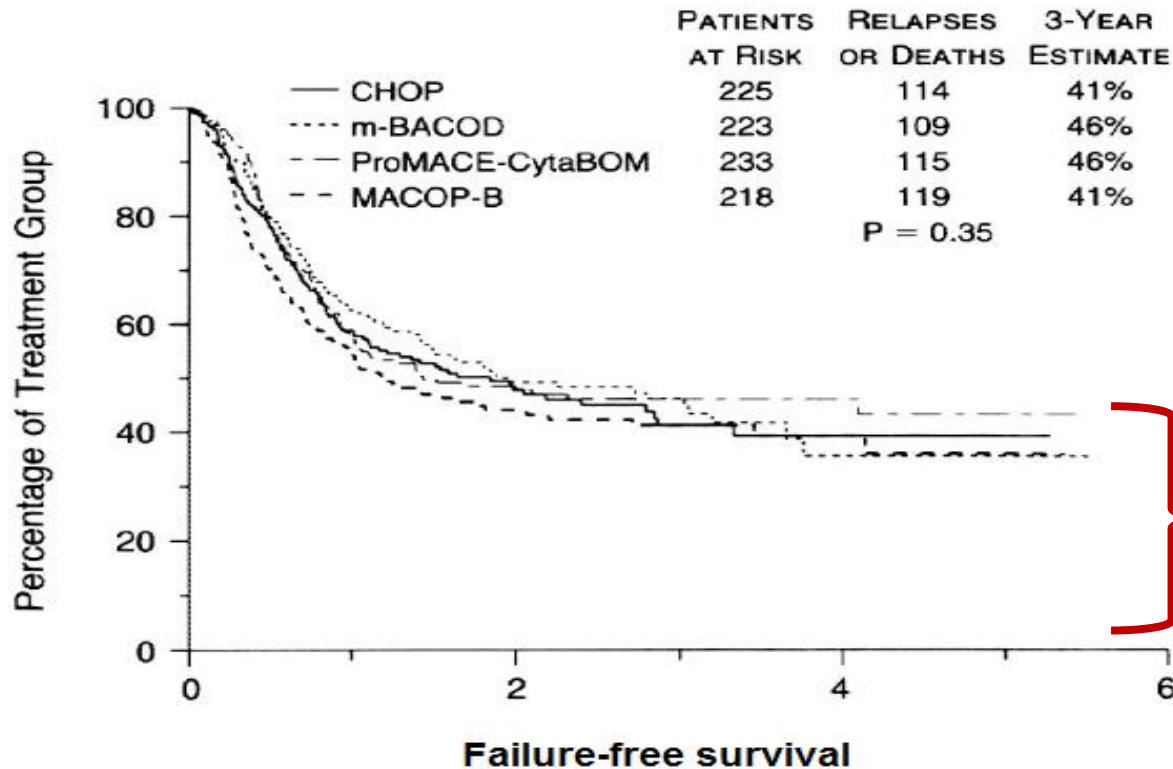


Léčebný efekt: conditioning, imunoterapie

Jak hodnotit léčebnou odpověď?

- **Kompletní remise** – negativní CT (PET-CT), kostní dřeň, laboratoř, žádné příznaky...
- **Parciální remise** – více než 50% regrese
- **Stabilní onemocnění** – méně než PR, není progrese
- **Progrese, relaps** – nová leze nebo zvětšení existující o >50%

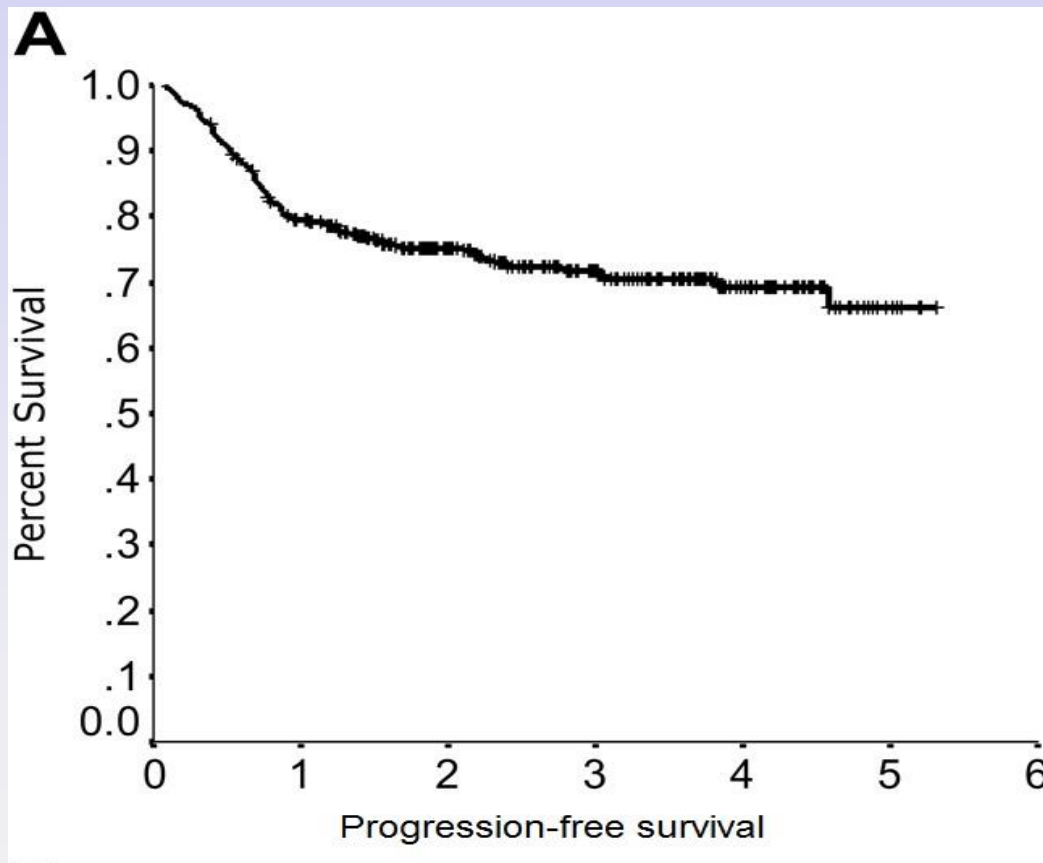
DLBCL: léčebné výsledky před érou rituximabu



**30-40%
vyléčených**

Fisher RI, N Engl J Med
1993;328:1002-1006

DLBCL: léčebné výsledky v éře rituximabu

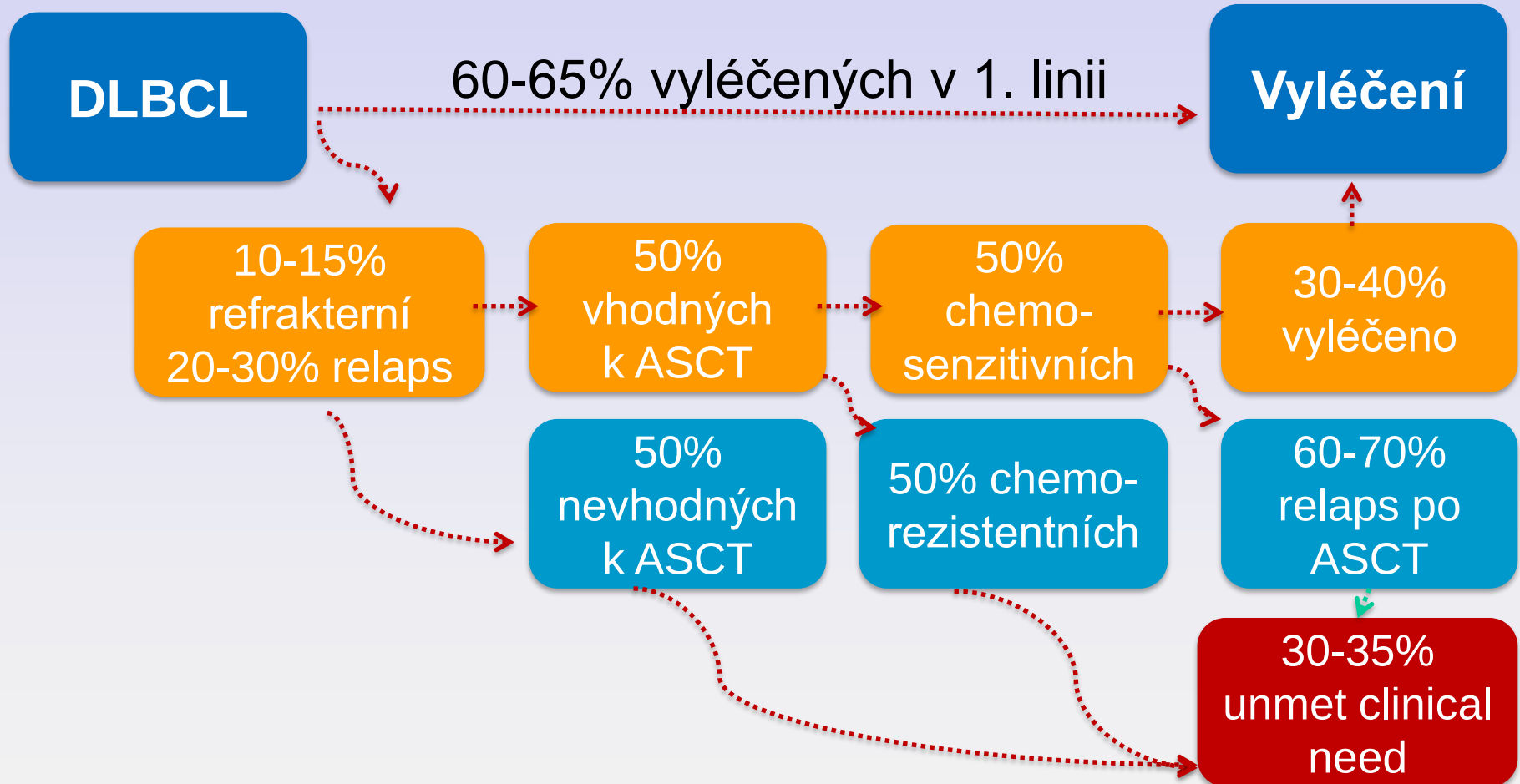


**50-60%
vyléčených**

Sehn L, Blood,
2007;109:1857-62



Rezistentní DLBCL



Indolentní lymfomy

- **dlouhá anamnéza:** měsíce až roky
- většinou pokročilé onemocnění – **nevyléčitelné**
- ale: **není nutno vždy léčit již při diagnóze**
- **dobře zabírá na léčbu**
- **relaps (ani opakovaný) nemusí být katastrofou**

Riziko transformace – změny do lymfomu s vyšším stupněm malignity

Možnosti léčby indolentních lymfomů

Lokalizované onemocnění:

- lokalizovaná radioterapie

Pokročilé onemocnění, bez indikací k léčbě:

- watch and wait
- monoterapie antiCD20 (rituximab)

Indikace k léčbě:

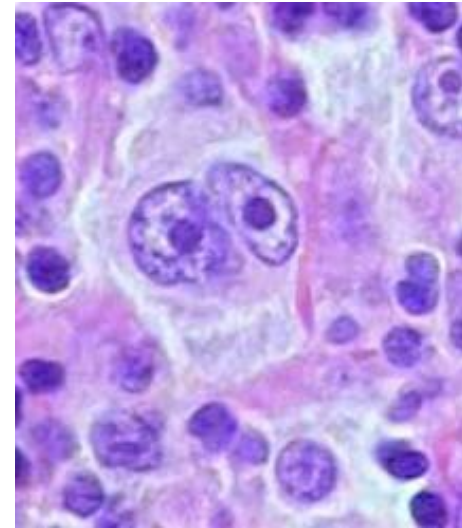
- Chemoimunoterapie + **udržovací léčba rituximabem**

Relaps onemocnění:

- Vše předchozí +
 - **autologní transplantace**
 - **radioimunoterapie**
 - **alogenní transplantace**

Hodgkinův lymfom

- Manifestace:
- Zvětšení uzlin (periferní, centrální)
- Celkové „B“ symptomy
- Většinou mladší dospělí
- Nádorové buňky (GC B lymfocyty) Hodgkin's a RS buňky – tvoří menšinu tumoru, asi 1%
- HL představuje asi 10% lymfomů
- Velmi dobrá prognóza, kurabilita kolem 85%



Hodgkinův lymfom - principy léčby

1. Linie léčby – primoléčba, kurabilita 80-90%

1. Lokalizovaná stadia (I,II) = kombinace chemoterapie (2-4 cykly) + RT
2. Pokročilá stadia (III,IV) = chemoterapie (4-6 cyklů), RT jen rezidua

Režimy s antracykliny = ABVD nebo BEACOPP

2. Linie léčby – záchranná léčba, kurabilita 50%

1. chemoterapie s platinou (ESHAP, DHAP) 3-4 cykly
2. ASCT

3. a další Linie léčby – kurabilita 10%

1. Brentuximab Vedotin
2. Check point inhibitory

Brentuximab vedotin u R/R HL

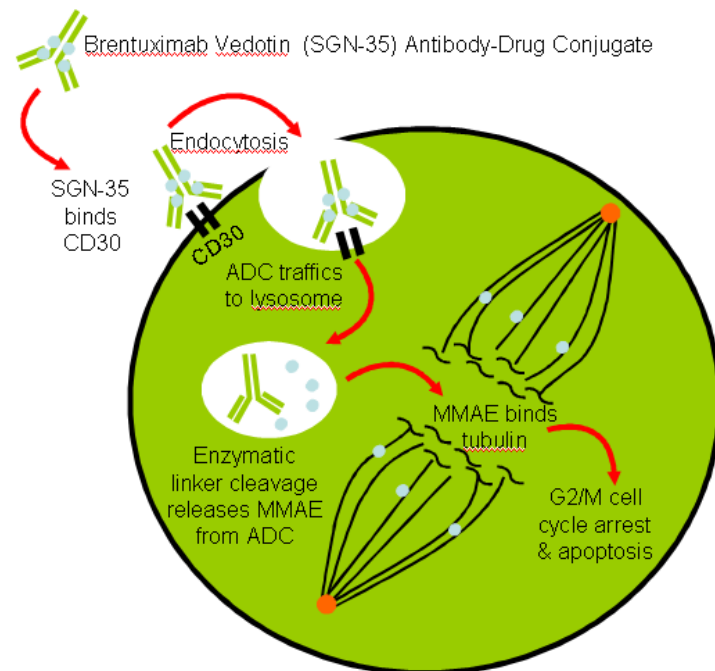
- Anti CD 30 + mikrotubulární toxin monomethyl auristatin E (MMAE)

➤ po 4 dekádách registrován nový lék poskytující možnost cílené léčby HL

➤ vysoká účinnost u R/R forem HL u významně předléčených, prognosticky nepříznivých pacientů

➤ specifická, nezanedbatelná toxicita, převážně polyneuropatie gr 1 a 2, typicky po dlouhodobém podávání, převážně reverzibilní

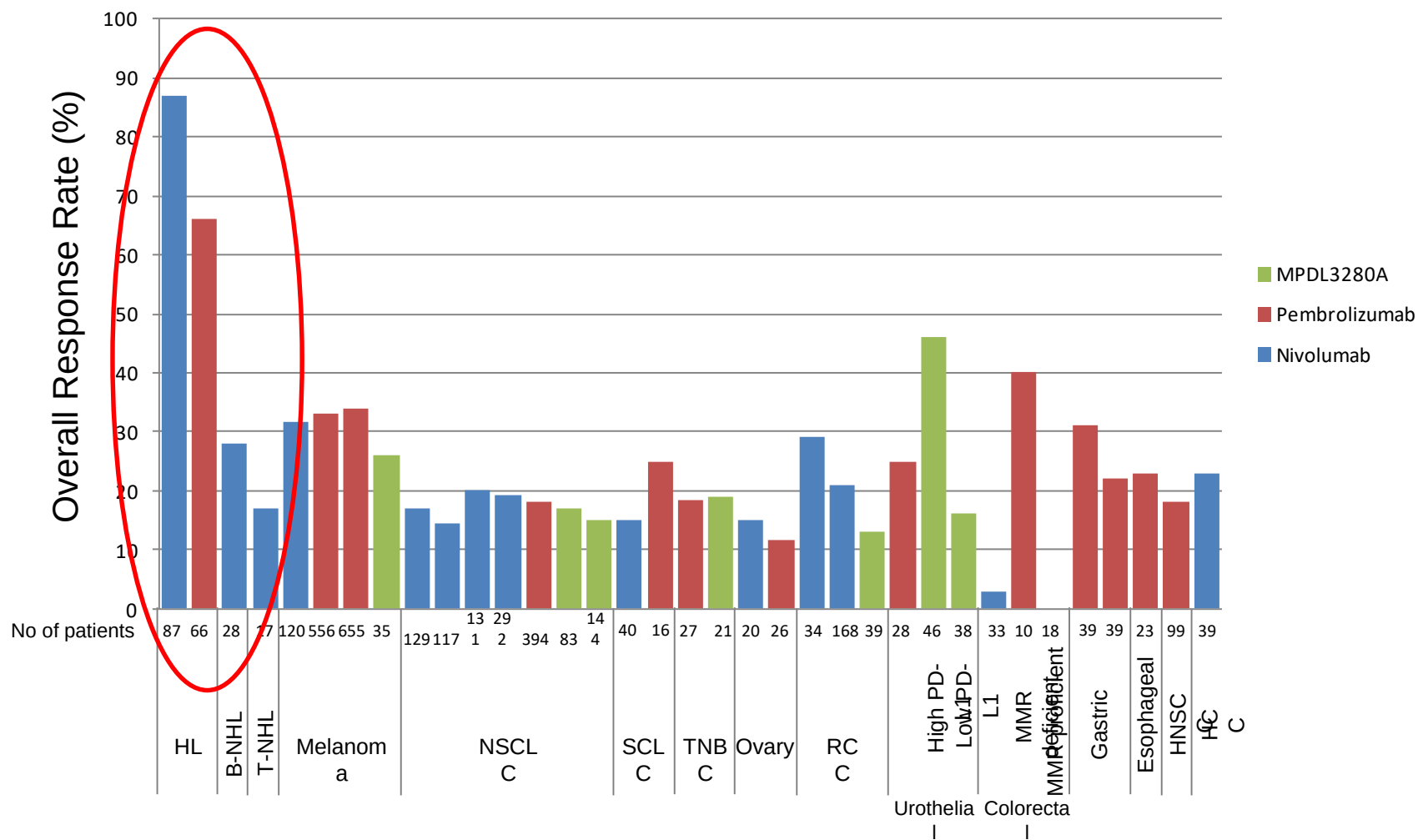
➤ kontraindikace současného podávání Bleomycinu



Nivolumab u R/R HL

- **druhý, nový, vysoce účinný lék v posledních letech pro HL**
- **anti-PD1 protilátka posilující T buněčnou imunitní protinádorovou reakci**
- **mimořádná účinnost u zcela rezistentních forem HL, 70-80%**
- **specifická toxicita – autoagresivní projevy (kůže, plíce, játra)**

Účinnost monoterapie PD-1 inhibitory u R/R malignit



Výhledy HL

- standardními postupy zřejmě již nebude možno zlepšit zásadně výsledky léčby
- i když je u většiny dosaženo vyléčení, není to zadarmo, pozdní nežádoucí účinky léčby:
sekundární nádory po CHT i RT, neplodnost, kardiotoxicita, plicní toxicita atd..
- trendy:
 1. ještě větší individualizace léčby a tendence k její redukci (např. pomocí PET po 2.c.)
 2. nové (relativně netoxické) léky již v primoléčbě, ne jen pro R/R formy
 3. potřeba nových léků a postupů pro R/R