

Novinky v terapii difúzního velkobuněčného B-lymfomu

Prokop Vodička, Marek Trněný

I. interní klinika – hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) tvoří 40 % všech ne Hodgkinských lymfomů, a je prototypem agresivního lymfomu. Léčebným postupem v první linii byl dosud chemoimunoterapeutický režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) s 60–70% šancí na dosažení dlouhodobé remise. Nově je v klinické praxi nahrazován režimem Pola-R-CHP (výměna vinkristinu za konjugát monoklonální protilátky a léčiva polatuzumab vedotin), který snižuje riziko relapsu a prodlužuje dobu do progresu u pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL se středně vysokým a vysokým rizikem dle prognostického indexu IPI. Ve druhé linii je pro pacienty s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí linie nejúčinnější metodou léčba buněčnou terapií pomocí CAR (chimérický antigenní receptor) T lymfocytů. U pozdních relapsů mladších pacientů do 65–75 let bez významných komorbidit nadále zůstává standardem léčby záchranný platinový chemoterapeutický režim s následnou konsolidací pomocí vysokodávkované chemoterapie a autologní transplantace kostní dřeně. Spektrum terapeutických možností třetí a další linie se neustále rozšiřuje, a kromě CAR T-cell terapie máme nyní k dispozici bispecifické protilátky a další cílenou léčbu. Díky tomuto pokroku se z původně paliativní léčby opakovaných relapsů DLBCL stává léčba s kurativním záměrem.

Klíčová slova: agresivní lymfomy, difúzní velkobuněčný B-lymfom, relaps/progrese, cílená terapie, konjugáty protilátky a léčiva.

Novel therapeutical strategies in diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma is a prototype of aggressive lymphomas. Until recently, the standard of care in the first-line setting has been the chemoimmunotherapeutic regimen R-CHOP (consisting of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) with a 60–70% chance of achieving long-term remission. The newly introduced Pola-R-CHP regimen (replacing vincristine by the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin) decreases the risk of DLBCL relapse and prolongs the progression-free survival of the patients. This regimen is being gradually implemented into a daily practice and is currently approved for patients with high-intermediate and high-risk disease according to IPI prognostic index. CAR (chimeric antigen receptor) T-cell therapy is approved for primary progressive disease and early relapses up to 12 months after the first-line treatment. The salvage platinum-based regimen with consolidation treatment using the high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for younger and fit patients remains the standard of care for late DLBCL relapses. The spectrum of therapeutic strategies in the third and subsequent lines of treatment is expanding with innovative treatment options, including bispecific antibodies, and other targeted therapy. Thanks to these advances, the strategy for third-line treatment is now shifting from palliative to curative intent.

Key words: aggressive lymphomas, diffuse large B-cell lymphoma, relapsed/refractory, targeted therapy, antibody-drug conjugates.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(2):109-115

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.020>

Článek přijat redakcí: 8. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 10. 2. 2024

MUDr. Prokop Vodička

prokop.vodicka@vfn.cz

Úvod

Incidence lymfomů v České republice má mírně rostoucí trend s přibližně 2 000 novými případy ročně. Většinu z tohoto počtu tvoří nehodgkinské lymfomy (NHL, $n = 1\,700$), a pouze menší část Hodgkinův lymfom ($n = 250$) (1). NHL je heterogenní skupinou diagnóz, a dále se dělí na B-buněčné NHL (90%) a T-buněčné NHL (10%; data z českého registru NHL „NiHiL“; NCT03199066). Nejčastějším typem lymfomu vůbec a prototypem agresivního lymfomu je difúzní velkobuněčný B-lymfom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), jehož terapii se věnuje následující text.

Ročně je v České republice nově diagnostikováno kolem 700 pacientů s DLBCL s věkovým mediánem 65 let. Mezi nejčastější první příznaky DLBCL se řadí rozvoj

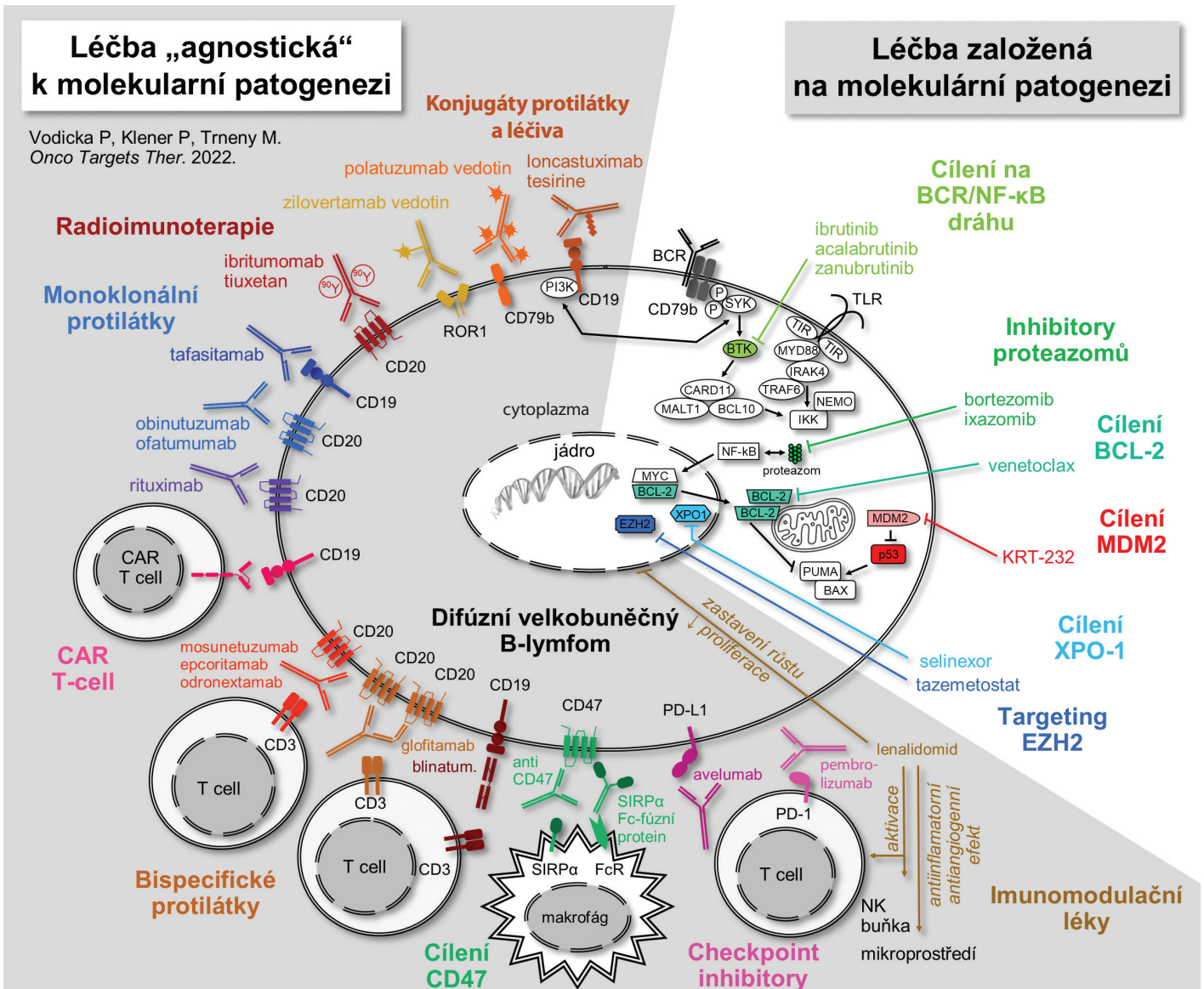
periferní lymfadenopatie a abdominální či gastrointestinální symptomatologie (2). B-příznaky (hubnutí, sub/febrilie, noční poty) bývají přítomny u 40% všech nemocných v době diagnózy.

Diagnóza DLBCL je založena na histopatologickém vyšetření postižené uzliny nebo infiltrované tkáně. DLBCL je heterogenní onemocnění. Klasifikace založená na genomovém expresním profilování rozděluje tento lymfom na podtyp vycházející z buněk germinálního centra (GC) a tzv. non-GC skupinu, která dále zahrnuje podtyp vycházející z aktivovaných B lymfocytů (ABC) a neklasifikovatelné DLBCL (3). Recentně publikované analýzy dělí toto onemocnění na více molekulárních podtypů na základě mutační analýzy rekurentních genetických změn (4, 5). Tyto znalosti mohou

do budoucna sloužit k lepšímu výběru cílené terapie. Sem řadíme především léčbu pomocí inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib), proteazomů (bortezomib, ixazomib), BCL-2 (venetoklax), XPO-1 (selinexor) a EZH2 (tazemetostat; obrázek 1).

V současnosti ovšem nadále převládá „agnostický“ léčebný přístup, který cílí na univerzální B-buněčné povrchové antigeny (CD19, CD20, CD79b, ROR1 apod.) a molekuly společné pro všechny podtypy DLBCL bez ohledu na znalosti rekurentních genetických změn. Do této skupiny patří kromě klasické chemoterapie a radioterapie především monoklonální protilátky, konjugáty monoklonálních protilátek a léčiva, a imunoterapie založená na aktivaci pacientových T lymfocytů včetně imunomodulačních léků.

Obr. 1. Současné trendy v léčbě difúzního velkobuněčného B-lymfomu (upraveno a aktualizováno dle Vodicka et al (27))



INZERCE

Léčba 1. linie: režim R-CHOP poražen?

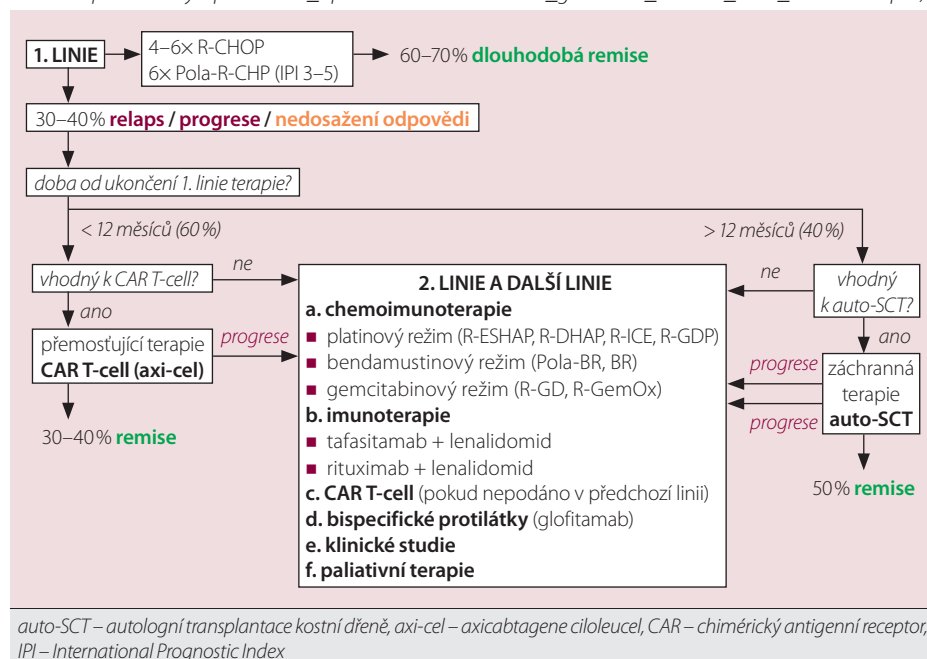
Během posledních 30 let byl léčebným režimem první linie **R-CHOP** s šancí na dosažení dlouhodobé remise u 60–70 % nemocných s DLBCL. Snahy o intenzifikaci tohoto režimu nevedly k lepším výsledkům přežití, a tento režim tak donedávna zůstal léčbou volby. Alternativně u starších a komorbidních pacientů lze použít jeho atenuovanou formu R-miniCHOP (6).

V roce 2022 vstoupil na scénu nový hráč – režim **Pola-R-CHP**, který byl testován v první linii v rámci klinické studie POLARIX (7). Tato léčebná strategie přináší inovaci v podobě výměny chemoterapeutika vinkristinu za konjugát monoklonální protilátky a léčiva polatuzumab vedotin. Jedná se o kombinaci protilátky proti povrchovému antigenu CD79b s navázaným chemoterapeutikem auristatinem E. Výsledky studie prokázaly signifikantně delší dobu do progresu v experimentálním rameni v porovnání s kontrolní kohortou léčenou režimem R-CHOP, a také snížení rizika relapsu onemocnění o 27 %. Obavy z vyšší incidence polyneuropatie, vedlejšího účinku spojeného s použitím polatuzumab vedotinu, se nepotvrdily. Navzdory vyšším nákladům ve srovnání s režimem R-CHOP začíná být režim Pola-R-CHP používán v první linii terapie u pacientů s DLBCL se středně vysokým nebo vysokým rizikem dle mezinárodního prognostického indexu (International Prognostic Index; obrázek 2). Zajímavým vedlejším výsledkem této studie byla analýza cirkulující volné nádorové DNA v periferní krvi (circulating tumor DNA, ctDNA), která ukázala, že ctDNA může být použita nejen jako prediktor odpovědi na terapii, ale také jako alternativní zdroj nádorové DNA k molekulárně-genetickému testování podtypu DLBCL (8).

Léčba 2. linie: CAR T-cell versus auto-SCT

U 30–40 % pacientů s DLBCL dochází k relapsu či progresi (relabující/refrakterní, R/R), nebo nedostatečné odpovědi na terapii, což vede ke zkrácenému přežívání těchto nemocných. Standardem léčby druhé linie byla donedávna **záchranná („salvage“) chemoimunoterapie** založená na cisplatinovém

Obr. 2. Algoritmus léčebných možností pro pacienty s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (upraveno podle Westin et al (28) a Diagnostických a léčebných doporučení Kooperativní lymfomové skupiny, k dispozici online https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/KLS_guidelines_brozura_2023_interaktivni.pdf)



(R-ESHAP, R-DHAP) nebo karboplatinovém (R-ICE) chemoterapeutiku v kombinaci s monoklonální protilátkou rituximabem. Během záchranné indukční terapie po předchozí stimulaci růstovými faktory G-CSF jsou pacientům odebrány periferní hematopoetické kmenové buňky. Těmto nemocným je poté v rámci konsolidace podána vysokodávkovaná chemoterapie (přípravný režim BEAM) a provedena **autologní transplantace periferních kmenových buněk (auto-SCT)** navrácením předem nasbíraných, kryokonzervovaných hematopoetických buněk. Tato procedura může být ovšem použita pouze u mladších pacientů do 65–75 let bez významných komorbidit (jedná se o přibližně polovinu pacientů s R/R DLBCL). Další polovina pacientů původně indikovaných k auto-SCT neodpoví dostatečně na záchrannou terapii a k auto-SCT nedospěje. A u určité části pacientů dochází k relapsu onemocnění i po prodělané auto-SCT.

Nově je ve 2. linii léčby schválena **imunoterapie** pomocí CAR T-cell. Tato léčebná modalita je v současné době vyhrazena pro nemocné s prognosticky nepříznivým typem DLBCL s nedostatečnou odpovědí na první linii léčby, primární progresí nebo časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí linie terapie. Tato inovativní léčebná strategie patří mezi **terapii založenou na**

aktivaci imunitního systému pacienta. Sem se kromě CAR T-cell řadí také imunomodulační léky, checkpoint inhibitory a bispecifické protilátky (viz dále).

Pro pacienty, kteří nejsou vhodní ke CAR T-cell terapii ani záchrannému režimu s konsolidací pomocí auto-SCT, zůstává léčbou volby **konvenční chemoimunoterapie** (platinový, gemcitabinový nebo bendamustinový režim včetně režimu Pola-BR), imunoterapie pomocí kombinace tafasitamab + lenalidomid, případně rituximab + lenalidomid, klinické studie, nebo paliativní léčba.

Léčba 3. a další linie: nové terapeutické možnosti

Do nedávné doby byla léčba DLBCL třetí linie považována za čistě paliativní a léčebné možnosti spočívaly v podání terapie založené na chemoterapeutikách gemcitabinu nebo bendamustinu s nepříliš dobrými výsledky. V současnosti se terapeutické možnosti pro tyto nemocné rozšiřují s relativně vysokou šancí na dosažení remise onemocnění. Mezi nové léčebné přístupy patří zejména podání bispecifických protilátek, případně CAR T-cell (pokud nebyly použity v předchozích liniích léčby). Alogenní transplantace kostní dřeně, která byla dříve vyhrazena pro vybrané mladé pacienty s opakovaně relabujícím DLBCL v případě dosažení léčebné odpovědi, ustupuje

s příchodem inovativních léčebných modalit do pozadí a prakticky již není využívána.

Léčba založená na aktivaci imunitního systému pacienta

Příprava produktu **CAR T-cell** začíná sběrem pacientových T lymfocytů. Ty jsou následně *in vitro* upraveny vložením genu kódujícího CAR (zpravidla pomocí virového vektoru) proti cílovému antigenu na povrchu nádorových buněk, nejčastěji se jedná o antigen CD19. Hlavní princip efektu CAR T-cell pak spočívá v kostimulaci takto upravených T lymfocytů proti lymfomovým buňkám. Během léčby ovšem může dojít ke snížení exprese nebo úplnému vymizení cílového antigenu, proto je vždy důležité v relapsu provést re-biopsii a histopatologické vyšetření včetně antigenu CD19 (je-li nádorová masa biopsii přístupná).

Upravené CAR T lymfocyty jsou *ex vivo* pomnoženy a po podání lymfodepleční chemoterapie (nejčastěji režim kombinující fludarabin a cyklofosfamid) pacientovi navraceny do krevního oběhu. Během této léčby může dojít ke specifickým nežádoucím účinkům – syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) a k neurotoxicitě. Z tohoto důvodu musí být pacienti k podání CAR T-cell v České republice hospitalizováni. Zkušenosti ze zahraničí, především ze Spojených států amerických, však ukazují, že za dodržení určitých podmínek není hospitalizace nutná ve všech případech. V terapii DLBCL jsou k dispozici 3 produkty, které se mírně liší výrobním procesem a efektivitou: axicabtagene ciloleucel (axi-cel, schválený v druhé a další linii), tisagenlecleucel (tisa-cel, schválený ve třetí a další linii), a lisocabtagene maroleucel (liso-cel, aktuálně užívaný v klinické praxi pouze ve Spojených státech amerických a vybraných evropských zemích).

Registrační studie testovaly produkty CAR T-buněk u pacientů těžce předléčených po absolvování dvou nebo více léčebných linií, přičemž jejich efektivita byla srovnávána s historickými daty podobně předléčených pacientů (9–11). Na základě těchto výsledků byly CAR T lymfocyty schváleny k použití v klinické praxi. Následně byla efektivita CAR T-cell testována ve 3 randomizovaných

studiích ve druhé linii terapie u pacientů s prognosticky nepříznivým typem DLBCL (primární progresse nebo relaps do 12 měsíců od ukončení terapie) (12–14). Dva ze tří testovaných produktů (axi-cel, liso-cel) prokázaly vyšší efektivitu CAR T-cell v porovnání s kontrolní skupinou (záchranná chemoimunoterapie a auto-SCT). Na základě těchto výsledků byla CAR T-buněčná terapie schválena v klinické praxi. Studie testující produkt tisa-cel jako jediná nespĺnila svůj primární cíl (13). Důvodem bylo pravděpodobně začlenění pacientů s agresivnějšími relapsy DLBCL, delší doba přípravy produktu, ale také možná nižší účinnost tisa-cel (při stejném přežívání kontrolního ramene studie) a odlišná definice přežití bez události v porovnání s ostatními dvěma studiemi.

Bispecifické protilátky představují terapeutickou modalitu založenou na aktivaci imunitního systému pacienta. Na rozdíl od klasických monoklonálních protilátek, jako je rituximab, obinutuzumab a tafasitamab, jsou bispecifické protilátky monoklonálními konstrukty obsahujícími dvě vazebná místa. Tato místa slouží k vazbě na lymfomovou buňku (CD19, CD20) a T lymfocyt (CD3). V současnosti je v klinické praxi schváleno již několik generací těchto konstruktů.

Bispecifickou protilátkou první generace je **blinatumomab** (CD19 × CD3), který získal schválení pro terapii akutní lymfoblastové leukemie. Jeho nevýhodou je krátký biologický poločas, a proto vyžaduje podání ve formě kontinuální infuze. Pro léčbu DLBCL vzhledem k nízké účinnosti nebyl schválen.

Změna konformace molekuly imunoglobulinu umožnila vytvořit bispecifické protilátky druhé generace s delším poločasem eliminace a možností prodloužení intervalů mezi dávkami. **Glofitamab** (CD20 × CD3) byl úspěšně testován a schválen v léčbě R/R DLBCL s velice dobrými výsledky u pacientů po alespoň dvou liniích terapie (celková odpověď na léčbu 50%) (15). Ke snížení incidence možných nežádoucích účinků se před první dávkou glofitamabu podává monoklonální protilátka anti-CD20 obinutuzumab.

Mezi další testované bispecifické protilátky (CD20 × CD3) druhé generace patří **mosunetuzumab**, schválený v léčbě R/R folikulárního lymfomu, **odronextamab**, a ze-

jména **epcoritamab**, který je nově schválen pro pacienty s R/R DLBCL. Epcoritamab je perspektivní díky možnosti subkutánního podávání a dobré tolerance i u starších pacientů. V současné době je testován v klinických studiích u pacientů již ve druhé linii léčby v kombinaci s různými chemoterapeutickými režimy založenými na gemcitabinu, platině apod. Léčebné protokoly s epcoritamabem jsou založeny na jeho stálém podávání až do progresse onemocnění, což může být spojeno s nižší kvalitou života pacientů, nutnými návštěvami hematologického pracoviště a vyšší cenou. Naproti tomu například glofitamab má omezený počet cyklů podání. Na druhou stranu ale kontinuální podávání epcoritamabu může být lepší zárukou dosažení déletrvající remise onemocnění.

Spektrum **nežádoucích účinků** bispecifických protilátek je podobné jako u CAR T-cell s mírně nižší incidencí CRS, a především neurotoxicity. Pacienti jsou však krátkodobě hospitalizováni při počátečních dávkách bispecifické protilátky v rámci tzv. ramp-up fáze (postupně navyšování dávky).

V současnosti probíhá diskuze ohledně prioritizace dvou léčebných modalit založených na aktivaci pacientova imunitního systému – **CAR T-buněk versus bispecifických protilátek**. Hlavní nevýhodou CAR T-cell je především délka výroby (4 až 8 týdnů od indikace pacienta k této terapii), často s nutností podání přemostující terapie k udržení kontroly onemocnění, a také nezbytná přítomnost viabilních T lymfocytů v čase jejich sběru pro výrobu produktu. Aktuálně jsou testovány tzv. rychlé CAR T-cell s dobou výroby do 1 týdne, a nově se zkouší i „allogenní“ dárcovské CAR T-cell. Ani jedna z těchto modalit ale zatím není schválena v klinické praxi. Naopak bispecifické protilátky mohou být použity „off-the-shelf“, tedy bez nutnosti čekání během výroby. K efektivitě bispecifických protilátek je ovšem nutná přítomnost viabilních T lymfocytů pacienta v době infuze. Ačkoliv je finanční nákladnost bispecifických protilátek o něco nižší ve srovnání s CAR T-cell terapií, zejména podávání epcoritamabu do progresse onemocnění s sebou nese značnou zátěž zdravotnického systému. V současné klinické praxi aktuálně převládá názor na prioritizaci CAR T-cell ve druhé linii terapie, a v případě

dalšího relapsu nebo progresse onemocnění se volí bispecifické protilátky. Další výsledky randomizovaných studií a data z reálného světa jsou však nezbytné k potvrzení efektivity tohoto léčebného schématu.

Lenalidomid patří mezi imunomodulační léčiva a je běžně užíván v léčbě plazmocytárního myelomu, R/R folikulárního lymfomu a myelodysplastického syndromu. Režim „R²“, což je kombinace lenalidomidu a rituximabu, je i přes svoji nižší účinnost indikován v terapii R/R DLBCL především u pacientů netolerujících intenzivnější léčebná schémata (16). Nedávno byla prokázána efektivita lenalidomidu u pacientů s DLBCL s přestavbou genu *MYC*, protože tento lék funguje jako jeho down-regulátor (17). Perspektivním režimem, který kombinuje cílenou terapii bez chemoterapie („chemo-free“), je režim lenalidomid + ibrutinib + rituximab u pacientů v první linii DLBCL (18).

Tafasitamab je humanizovaná protilátka proti antigenu CD19 s imunomodulačním efektem, který vykazuje aktivitu na protilátkách závislé buněčné toxicity. Kombinace tafasitamab + lenalidomid je schválena pro terapii pacientů s R/R DLBCL, kteří nejsou kandidáty pro auto-SCT (19). I přes svou nižší účinnost v porovnání s intenzivnějšími léčebnými přístupy se jedná o efektivní a bezpečnou terapeutickou kombinaci, zejména pro starší pacienty s komorbiditami. V první linii terapie byl tafasitamab úspěšně testován v kombinaci s režimem R-CHOP, a v současné době očekáváme první výsledky probíhající studie zkoušející kombinaci R-CHOP + tafasitamab + lenalidomid (frontMIND) (20, 21).

Povrchový **antigen CD47** je fyziologicky součástí přirozené imunity. Pomocí signálu „don't eat me“ vede k potlačení fagocytózy buňkami monocyto-makrofágovým systémem. Novým léčebným přístupem založeným na imunomodulaci je inhibice tohoto antigenu fúzním proteinem TTI-622, který obsahuje CD47-vazebnou doménu pro signální regulační protein alfa (SIRPα) navázanou na Fc fragment imunoglobulinu. Tento léčebný přístup prokázal zvýšenou fagocytární aktivitu proti buňkám plazmocytárního myelomu a v současnosti je testován u pacientů s R/R DLBCL (22, 23).

Konjugáty monoklonální protilátky a léčiva

Konjugát monoklonální protilátky a léčiva **polatuzumab vedotin**, který je v současné době již schválen i pro první linii léčby (režim Pola-R-CHP), byl původně testován ve studii pacientů těžce předléčených po absolvování dvou a více léčebných linií v rámci režimu **Pola-BR** (polatuzumab vedotin, bendamustin, rituximab) v porovnání s kontrolní skupinou léčenou režimem BR (bendamustin, rituximab) (24). Tato studie prokázala vyšší efektivitu režimu Pola-BR při zachovalém bezpečnostním profilu, a tento režim byl schválen pro pacienty ve třetí linii léčby v rámci paliativní terapie. V současné době má již režim Pola-BR úhradu také ve druhé linii terapie.

Režim Pola-BR rovněž prokázal svoji účinnost v rámci tzv. **přemostující („bridge“) terapie** během výroby CAR T-cell (25). Vzhledem k tomu, že doba výroby CAR T-lymfocytů může trvat 4 až 8 týdnů a tato terapie je obvykle indikována pro pacienty s agresivními typy DLBCL, je nezbytné udržovat onemocnění během této doby pod kontrolou a zabránit jeho progresi. Přemostující terapie může zahrnovat různé léčebné přístupy, jako je kortikoterapie, radio-terapie, nebo chemoimunoterapie. Je důležité vybrat vhodný režim přemostující terapie, který neovlivní následnou účinnost CAR T-cell terapie a zároveň minimalizuje nežádoucí účinky. Z tohoto důvodu není vhodné podávat režim obsahující chemoterapeutikum bendamustin před sběrem T-lymfocytů pro výrobu CAR T-cell s ohledem na skutečnost, že bendamustin často způsobuje dlouhodobou lymfopenii.

Loncastuximab tesirine je dalším konjugátem monoklonální protilátky (anti-CD19) a léčiva (pyrrolobenzodiazepin), který obdržel schválení k léčbě R/R DLBCL (26). V současné době probíhá klinická studie, která testuje tento produkt v kombinaci s inhibítorem Brutonovy tyrozininázy ibrutinibem.

Zilovertamab vedotin, konjugát protilátky anti-ROR1 a auristatinu E, je nyní předmětem klinické studie fáze II (NCT05144841) u pacientů s R/R DLBCL.

Závěr: kam směřuje terapie DLBCL?

Léčba DLBCL prošla v posledních desetiletích značným vývojem – z původně

smrtelného onemocnění v první polovině 20. století se stalo onemocnění poměrně dobře vyléčitelné. Prvním léčebným přístupem byla radioterapie, ale její nedostatečný efekt a závažné vedlejší účinky vedly ke hledání nových terapeutických metod. Milníkem bylo v 70. letech zavedení chemoterapeutického režimu CHOP do klinické praxe, který se na dlouhou dobu stal standardem terapie DLBCL. O 20 let později byl jeho efekt vylepšen přidáním rituximabu (tj. R-CHOP). Ve stejné době byla do klinické praxe zavedena také konsolidační terapie pomocí auto-SCT u R/R DLBCL. Od té doby zůstala terapie první a druhé linie prakticky nezměněna. Intenzifikace režimu R-CHOP v první linii nevedla k jeho vyšší efektivitě, ani k prodloužení doby do progresse. To se změnilo až relativně nedávno zavedením režimu Pola-R-CHP, který prokázal prodloužení doby do progresse a snížení rizika relapsu onemocnění, a postupně tak nahrazuje režim R-CHOP u pacientů s vysoce rizikovým DLBCL. Tento režim ovšem nevede k prodloužení celkového přežití pacientů, a nadále tak zůstává otázkou jeho cost-benefit.

V oblasti R/R DLBCL došlo k ještě většímu rozvoji nových léčebných možností. Stále více se uplatňuje imunoterapie – zapojení pacientova vlastního imunitního systému. Jedná se především o terapii pomocí CAR T-cell a bispecifických protilátek, a tato terapie se posouvá do časnějších linií. Optimální načasování a zařazení těchto léčebných možností je ale stále předmětem odborných studií.

V terapii DLBCL dosud vždy převládaly terapeutické přístupy, které jsou použitelné pro všechny podtypy DLBCL, jedná se o terapii „agnostickou“ k molekulárním charakteristikám daného lymfomu. V poslední době se objevují první studie, které primárně cílí na specifické podtypy lymfomu s danými rekurentními molekulárně-genetickými změnami. Limitací uplatnění terapie cílené na specifický podtyp DLBCL je zatím finanční i časová nákladnost genetické typizace, která brání použití cílené terapie v běžné praxi. Do budoucna můžeme ovšem předpokládat, že „personalizovaný“ léčebný přístup může vést k lepšímu přežití zejména u pacientů s vysoce rizikovým DLBCL.

LITERATURA

1. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A, et al. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. ÚZIS Novotvary. 2018(227):345.
2. Vodicka P, Masar M, Klanova M, et al. DLBCL Patients' Journey: From Symptoms to Diagnosis. Blood. 2023;142(Supplement 1):3140-3140.
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000;403(6769):503-511.
4. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 2018;24(5):679-690.
5. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(15):1396-1407.
6. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011;12(5):460-468.
7. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351-363.
8. Jardin F, Raghavan V, Tracy S, et al. Plasma Circulating Tumor DNA (ctDNA) as an Alternative to Tissue DNA for Genotyping of DLBCL: Results from the POLARIX Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):169-169.
9. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396(10254):839-852.
11. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.
12. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):640-654.
13. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):629-639.
14. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10343):2294-2308.
15. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. J Clin Oncol. 2021;39(18):1959-1970.
16. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia. 2013;27(9):1902-1909.
17. Chamuleau MED, Burggraaf CN, Nijland M, et al. Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial. Haematologica. 2020;105(12):2805-2812.
18. Westin J, Nastoupil LJ, Fayad L, et al. Smart start: Final results of rituximab, lenalidomide, and ibritinib lead in prior to combination with chemotherapy for patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):7508-7508.
19. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(7):978-988.
20. Belada D, Kopeckova K, Bergua JM, et al. First-MIND: A phase Ib, open-label, randomized study to assess safety of tafasitamab (tafa) or tafa + lenalidomide (LEN) in addition to R-CHOP in patients with newly diagnosed DLBCL. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):7540-7540.
21. Vitolo U, Nowakowski GS, Burke JM, et al. frontMIND: A phase III, randomized, double-blind study of tafasitamab + lenalidomide + R-CHOP versus R-CHOP alone for newly diagnosed high-intermediate and high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):TPS7590-TPS7590.
22. Patel K, Orlowski RZ, Doucette K, et al. TTI-622-01: A phase 1a/1b dose-escalation and expansion trial of TTI-622 in patients with advanced hematologic malignancies, including multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):TPS8071-TPS8071.
23. Patel K, Zonder JA, Sano D, et al. CD47-Blocker TTI-622 Shows Single-Agent Activity in Patients with Advanced Relapsed or Refractory Lymphoma: Update from the Ongoing First-in-Human Dose Escalation Study. Blood. 2021;138(Supplement 1):3560-3560.
24. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single-Arm Extension. Blood. 2020;136(Supplement 1):17-19.
25. Vodicka P, Benesova K, Janikova A, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in the real world. Eur J Haematol. 2022.
26. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(6):790-800.
27. Vodicka P, Klener P, Trnny M. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Early Patient Management and Emerging Treatment Options. Onco Targets Ther. 2022;15:1481-1501.
28. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood. 2022;139(18):2737-2746.