

# Výhled léčby pacientů s difuzním B-velkobuněčným lymfomem

doc. MUDr. David Belada, Ph.D. IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK v Hradci Králové

**Souhrn:** Difuzní B-velkobuněčný lymfom (DLBCL) představuje heterogenní skupinu onemocnění s relativně dobrou prognózou. Standardní léčbou první linie je stále režim R-CHOP s dosažením dlouhodobé remise asi u 60 % nemocných. Asi u 40 % nemocných dojde k relapsu lymfomu nebo je onemocnění primárně chemorefrakterní. Prognóza těchto nemocných je nepříznivá. V léčbě relabujícího onemocnění je standardem podání rituximabu s chemoterapií, u mladších nemocných s následnou vysokodávkovanou terapií s autologní transplantací – tato terapie ale vede k remisi jen asi u 50 % pacientů. V současnosti je předmětem výzkumu několik nadějných terapií. V první linii léčby je testována řada molekul v kombinaci s režimem R-CHOP, například polatuzumab vedotin, tafasitamab s lenalidomidem, akalabrutinib, bispecifické protilátky a další. Novinkou je testování specifické cílené léčby v kombinaci s režimem R-CHOP dle vstupního genetického profilu DLBCL na základě nové molekulárně genetické klasifikace. V léčbě relapsu DLBCL se uplatňuje poslední roky již rutinně terapie pomocí geneticky upravených T lymfocytů (CAR-T), polatuzumab vedotin v kombinaci s bendamustinem a rituximabem nebo zatím experimentálně bispecifické protilátky. Tato cílená terapie i mnohé další mohou být nadějí pro vyléčení nemocných s relabujícím nebo refrakterním DLBCL.

**Klíčová slova:** lymfom, DLBCL, polatuzumab vedotin, tafasitamab, lenalidomid, CAR-T, bispecifické protilátky, prognóza, cílená terapie

## Aktuální možnosti léčby nemocných s difuzním B-velkobuněčným lymfomem v první linii a výhled do budoucna

Desítky let byl standardem v terapii první linie DLBCL režim CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). Přidání monoklonální protilátky anti-CD20 rituximabu k režimu CHOP (režim R-CHOP) vedlo ke zlepšení výsledků terapie nově diagnostikovaných nemocných, a to včetně prodloužení celkového přežití. Nový léčebný režim R-CHOP se tak stal zlatým standardem léčby DLBCL. Touto léčbou je dosahováno asi 60 % dlouhodobých remisí [1]. Bohužel asi u 40 % nemocných dojde k relapsu onemocnění, z nich se pak asi u 10 % jedná o tzv. primárně chemorefrakterní onemocnění s časným selháním léčby první linie již během samotné terapie první linie nebo těsně po jejím skončení. Tito nemocní mají bohužel velmi špatnou prognózu a zlepšení výsledků léčby této skupiny představuje hlavní medicínskou potřebu v terapii DLBCL a je aktuálně předmětem širokého klinického výzkumu.

Snaha vylepšit výsledky léčby první linie DLBCL zkrácením intervalu podání u režimu R-CHOP ze standardních 21 na 14 dní (tzv. režim R-CHOP-14) neprokázala benefit [2]. Dalším konceptem v první linii léčby DLBCL bylo přidání nových cílených molekul k režimu R-CHOP. Jedním z nich byly léky působící přes tzv. B-buněčný receptor.

V randomizované, zaslepené klinické studii fáze III (PHOENIX) byli nemocní s non-GC subtypem DLBCL léčeni režimem R-CHOP s ibrutinibem, nebo placebem. Celkový výsledek studie byl negativní: nebyl prokázán benefit přidání ibrutinibu k režimu R-CHOP stran lepší doby do progresu. Jedním z důvodů byla i relativně vysoká toxicita léčby experimentálního ramene u pacientů nad 60 let [3].

Podobné výsledky byly prezentovány i v rámci klinické studie ROBUST s lenalidomidem: ani v tomto případě nebyl shledán

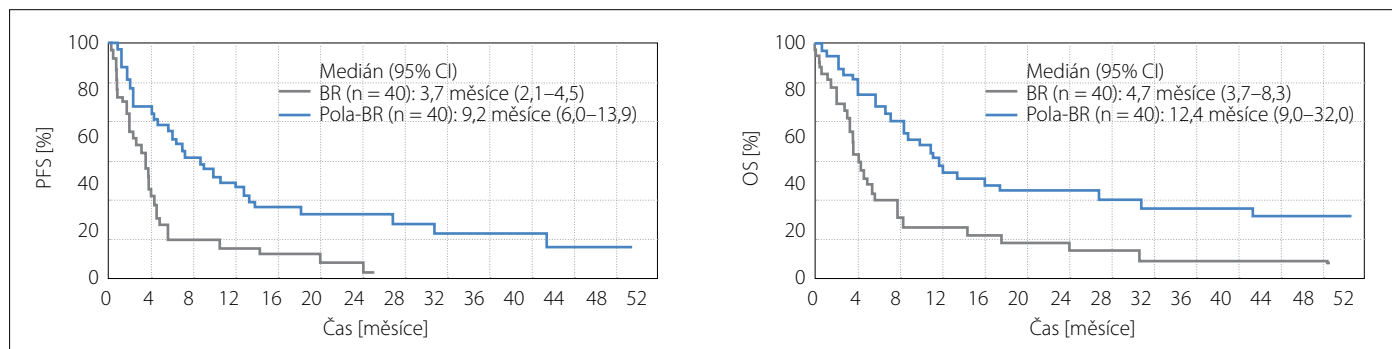
benefit přidání lenalidomidu z hlediska PFS a OS [4]. Nadějně vypadaly výsledky časně fáze studie 1b u kombinace R-CHOP s bortezomibem u non-GC subtypu DLBCL. Bohužel v následné klinické studii fáze II (PYRAMID) a fáze III (ReMoDL-B) nebyl benefit přidání tohoto proteozomového inhibitoru prokázán [5]. Negativní výsledky přineslo i srovnání R-CHOP s intenzifikovaným režimem DA-EPOCH-R [6]. Zlatým standardem pro terapii první linie DLBCL tak zůstává i v roce 2021 režim R-CHOP-21, který je nadále podáván u většiny nemocných v první linii léčby.

V současnosti je testována řada dalších molekul v první linii léčby DLBCL. V rámci studie POLARIX byla testována kombinace R-CHOP vs. R-CHP s polatuzumab vedotinem, tedy režim bez vinkristinu, ale s přidáním konjugátu monoklonální protilátky anti-CD79b a neurotoxinu monomethyl auristatinu E. Nábor do této studie již byl ukončen a koncem roku 2021 jsou očekávány výsledky této studie (ClinicalTrials.gov číslo NCT03274492).

Druhým směrem je kombinace R-CHOP s monoklonální protilátkou anti-CD19 tafasitamabem a lenalidomidem. V rámci studie fáze Ib byla testována léčba R-CHOP s tafasitamabem s či bez lenalidomidu u nemocných s nově diagnostikovaným DLBCL. Oba tyto režimy vykazovaly akceptovatelnou bezpečnost a velmi slibnou efektivitu [7]. Aktuálně byl zahájen nábor do klinické studie fáze III (FRONT-MIND), která srovnává v placebem kontrolované studii R-CHOP s režimem R-CHOP s tafasitamabem a lenalidomidem u nemocných vysokého rizika dle IPI (ClinicalTrials.gov číslo NCT04824092).

Další testovanou kombinací je podání R-CHOP s epcoritamabem, bispecifickou protilátkou anti-CD20/CD3. Epcoritamab prokázal významnou klinickou efektivitu u nemocných s relabujícím/refrakterním DLBCL, a proto je aktuálně testován v rámci studie fáze Ib i v první linii léčby v kombinaci s režimem R-CHOP (ClinicalTrials.gov číslo NCT04663347).

**Obrázek 1** Aktualizované přežití bez progresce onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS) pacientů s relabujícím/refrakterním difuzním B-velkobunečným lymfomem z registrační studie GO29365. Bendamustinu a rituximabu (BR) vs. bendamustin, rituximab a polatuzumab vedotinu (pola-BR) při mediánu sledování 40 měsíců. Upraveno podle [10].



V neposlední řadě i přes negativní výsledky studie PHOENIX, která testovala přidání BTK inhibitoru ibrutinibu k režimu R-CHOP, je aktuálně spuštěna klinická studie fáze III s akalabrutinibem pro nemocné s nově diagnostikovaným non-GC subtypem DLBCL, IPI 2–5, ale pouze u pacientů do 60 let věku. Tato studie srovnává R-CHOP s akalabrutinibem, nebo placebem (ClinicalTrials.gov číslo NCT04529772). Obrovskou výhodou je skutečnost, že všechny výše zmíněné klinické studie jsou nebo brzy budou dostupné pro nemocné s DLBCL i v některých centrech v ČR.

Velmi zajímavým konceptem terapie první linie DLBCL je studie autorů ze Šanghaje prezentovaná v roce 2021 na kongresu ICML v Luganu. Jednalo se o studii fáze II (GUIDANCE 01) testující přidání cílené terapie k chemoterapii R-CHOP (→ režim R-CHOP + X) v první linii léčby DLBCL na základě molekulárně genetického profilu lymfomu dle recentní molekulární klasifikace DLBCL. Cílenými molekulami byly ibrutinib, lenalidomid, tucidinostat, resp. decitabin. Při celkovém srovnání výsledků léčby oproti kohortě nemocných stejného rizika léčených standardním režimem R-CHOP bylo zjištěno, že cílená terapie R-CHOP + X dosahovala významně vyššího procenta kompletních remisí (87 vs. 66 %), lepší doby do progresce (96 vs. 85 % v 1 roku) i lepšího celkového přežití (96 vs. 85 % v 1 roku). Zatím se jedná o předběžné výsledky, každopádně tato cílená terapie může být velmi nadějnou cestou léčby DLBCL [8].

### Léčba nemocných s relabujícím/refrakterním difuzním B-velkobunečným lymfomem

V léčbě relapsu onemocnění je podstatné, zda se jedná o nemocné, kteří jsou schopni absolvovat vysokodávkovanou terapii s autologní transplantací. U mladších nemocných asi do 65 let věku je standardem podání záchranné chemoterapie s cisplatinou nebo karboplatinou (např. režimy R-ICE, R-ESHAP, R-GDP, R-DHAP atd.) s následnou autologní transplantací. Bohužel i touto intenzivní terapií dokážeme dosáhnout remise jen asi u 50 % relabujících nemocných. V případě selhání ASCT nebo v situaci, kdy se jedná o primárně progredující DLBCL refrakterní na R-CHOP i následnou záchrannou terapii, je na zvážení terapie geneticky modifikovanými T lymfocyty (tzv. CAR-T terapie). V případě dalších relapsů lze u mladších nemocných zvážit i alogenní transplantaci.

Složitější situace je u skupiny nemocných, kde vzhledem k věku nebo komorbiditám není možno provést ASCT. U těchto

nemocných byla donedávna prognóza velmi nepříznivá. Z výsledků analýzy (Scholar-1) souborů několika studií nemocných s R/R DLBCL vyplynulo, že medián OS u těchto pacientů je pouze asi 6 měsíců [9].

V současnosti je léčíme ve druhé linii léčby nejčastěji kombinací bendamustinu, rituximabu a polatuzumab vedotinu (Pola-BR), která prokázala významně vyšší efektivitu oproti režimu BR na základě randomizované studie fáze II, ve které byl prokázán i benefit stran OS oproti režimu BR (obr. 1) [10]. Další možností jsou režimy s karboplatinou (např. R-GEMOX). V případě selhání terapie druhé linie a celkově dobrého klinického stavu nemocného lze následně nemocné léčit pomocí CAR-T terapie. Pokud ale ve druhé linii zvažujeme podat kombinaci Pola-BR, je výhodné nejprve provést sběr buněk pro event. následnou terapii CAR-T, protože podání bendamustinu může negativně ovlivnit kvalitu sběru mononukleárních buněk.

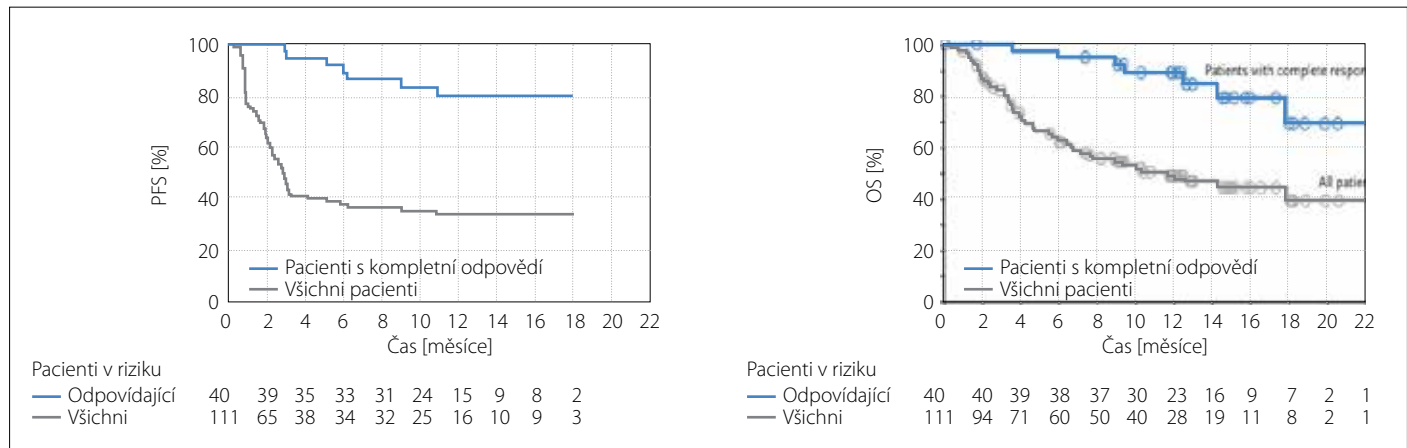
### CAR-T terapie v léčbě difuzního B-velkobunečného lymfomu

Stále relativní novinkou v terapii nemocných s opakovaně relabujícím či refrakterním DLBCL je podání geneticky modifikovaných T lymfocytů. V ČR jsou aktuálně k dispozici pro nemocné s DLBCL po selhání dvou a více léčebných linií na některých centrech dva preparáty: tisagenlecleucel (tisacel) a axicabtagen ciloleucel (axicel). Oba tyto preparáty prokazují srovnatelnou účinnost s dlouhodobým přežíváním bez progresce mezi 40 % (obr. 2, 3). Z tohoto pohledu je tato terapie jistě účinnější než dosud standardní chemoterapie. Nevýhodou je specifická toxicita této terapie, a to zejména tzv. cytokine release syndrom (CRS), resp. neurologické komplikace (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrom, ICANS), které se vyskytují v závažnější podobě (stupně 3 a vyššího) jen asi u 10–30 % léčených. Včasným podáním tocilizumabu (CRS), resp. kortikoidů (ICANS), se dají tyto komplikace dobře zvládat [11, 12].

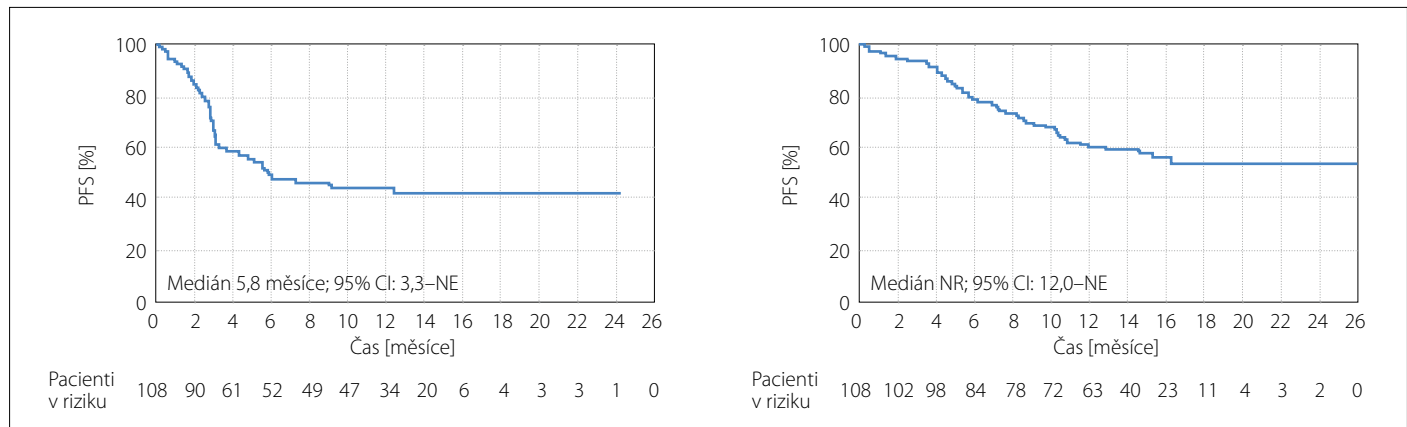
### Bispecifické protilátky v terapii difuzního B-velkobunečného lymfomu

V poslední době se objevuje řada bispecifických protilátek v terapii nemocných s relapsem DLBCL. Prvotně zkoušený blinatumomab neprokázal dostatečnou efektivitu a využívá se zejména u nemocných s akutní B-lymfoblastovou leukémií. Nadějně se jeví nové

**Obrázek 2** Přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS) u nemocných s relabujícím difuzním B-velkobunečným lymfomem léčených tisagenlecleucel ve studii JULIET. Upraveno podle [11].



**Obrázek 3** Přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS) u nemocných s relabujícím difuzním B-velkobunečným lymfomem léčených axicabtagen ciloleucel ve studii ZUMA-1. Upraveno podle [12].



bispecifické protilátky, např. mosunetuzumab, glofitamab, odronextamab či epcoritamab. Všechny jsou na principu kombinace anti-CD20/CD3, liší se počtem vazebných míst i způsobem podání. Epcoritamab lze podávat *s. c.*, ostatní se podávají *i. v.* Každopádně tyto léky prokazují poměrně významnou efektivitu u nemocných s relabujícím/refrakterním DLBCL, a to i po selhání CAR-T terapie [13]. V ČR jsou zatím dostupné jen některé z nich v rámci klinických hodnocení.

### Závěr

Standardem léčby nemocných s DLBCL je kombinace rituximabu a chemoterapie. V první linii zůstává zlatým standardem režim R-CHOP, v relapsu pak imunochemoterapie, u mladších nemocných

s následnou autologní transplantací. Nově od 1. 9. 2021 je k dispozici pro nemocné v ČR polatuzumab vedotin v kombinaci s bendamustinem a rituximabem v relapsu DLBCL, a to v rámci VILP programu. Pro pacienty po selhání dvou a více linií terapie jsou v ČR k dispozici CAR-T produkty axicel a tisacel. Současně je v rámci klinických hodnocení, která probíhají i v ČR, testována řada dalších nadějných molekul, jako jsou akalabrutinib, tafasitamab s lenalidomidem nebo řada bispecifických protilátek. Všechny tyto cesty představují obrovskou naději pro nemocné s relabujícím či refrakterním DLBCL do budoucna.

*Tato práce byla podpořena projektem PROGRES Q40/08 a grantem NU21-03-00411.*

*Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)*