

Cílená terapie u difuzního velkobuněčného B lymfomu

MUDr. Prokop Vodička | prof. MUDr. Marek Trněný, CSc. I. interní klinika – klinika hematologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn: Difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) je nejčastějším typem ne Hodgkinských lymfomů, jejichž incidence má v České republice mírně rostoucí trend s přibližně 1 500 novými případy ročně. Medián věku při diagnóze DLBCL se pohybuje kolem 65 let. Jde o léčitelné onemocnění s 60–70% šancí na vyléčení v první linii léčby.

Klíčová slova: difuzní velkobuněčný B lymfom, DLBCL, cílená terapie, současné možnosti léčby, výhledy

Spektrum léčebných možností difuzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL) se neustále rozšiřuje, a léčba tak doznala za poslední dekády značného rozvoje. Přestože se díky novým znalostem v oblasti molekulární patogeneze lymfomů objevují inovativní terapeutické modalities cílící na rekurentní genetické změny v jednotlivých podtypech DLBCL, dále převažuje léčba zaměřená na univerzální B-buněčné markery lymfomu.

Léčebným režimem volby u pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL byl posledních dvacet let režim kombinující monoklonální protilátku proti CD20 rituximab s chemoterapií CHOP (tj. **R-CHOP**). Recentně bylo prokázáno, že výměna chemoterapeutika vinkristinu za konjugát monoklonální protilátky s léčivem polatuzumab vedotin (režim **Pola-R-CHP**) signifikantně prodlužuje přežití pacientů bez progresu, a tento režim tak byl schválen v terapii první linie DLBCL [1].

U 30–40 % pacientů s DLBCL dochází k progresi či relapsu onemocnění (relabující/refrakterní, R/R), což je spojeno se zkrácením přežívání těchto nemocných [2].

Ve druhé linii léčby jsou pacienti s R/R DLBCL léčeni „záchrannou“ (salvage) indukční chemoimunoterapií zpravidla založenou na režimu obsahujícím platinové cytostatikum cisplatinu (R-ESHAP, R-DHAP) nebo karboplatinu (R-ICE). Následně jsou indikováni k vysokodávkované chemoterapii (conditioning BEAM) s autologní transplantací kostní dřeně (auto-SCT). Nicméně vzhledem k věku, komorbiditám a dalším faktorům není pro přibližně polovinu nemocných s R/R DLBCL auto-SCT únosná. Kvůli nedostatečné odpovědi na indukční záchrannou chemoimunoterapii ani další polovina pacientů původně směřujících k auto-SCT ke konsolidaci také nedospěje. U určité části pacientů pokračuje relaps onemocnění i po prodělané auto-SCT.

Nově je ve druhé linii léčby DLBCL schválena imunoterapie pomocí **CAR (chimérický antigenní receptor) T-cell**. Tato terapie je v současnosti vyhrazena zejména pro nemocné s prognosticky nepříznivým typem onemocnění, tedy primárně progredujícím či časně relabujícím. Doporučení výběru léčebných režimů v třetí a dalších liniích se liší, tyto nemocní mají vesměs špatnou prognózu.

Nové přístupy v léčbě

Nové léčebné metody u nemocných s DLBCL zahrnují dva přístupy – přístup založený na znalosti molekulární podstaty

jednotlivých podtypů DLBCL a přístup tzv. agnostický k těmto znalostem, který cílí na univerzální B-buněčné markery lymfomu (obr. 1).

DLBCL je heterogenním onemocněním. Původní klasifikace založená na genovém expresním profilování dělí tento lymfom na podtyp vycházející z buněk germinálního centra (GC) a tzv. non-GC skupinu, která obsahuje subtyp z aktivovaných B lymfocytů (ABC) a neklasifikovatelné DLBCL [3].

Na základě mutační analýzy rozdělují recentně publikované studie onemocnění na více podtypů nesoucích specifické rekurentní genetické změny [4, 5]. **Léčebné modalities založené na znalostech těchto rekurentních genetických změn** zahrnují skupinu inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib), proteazomů (bortezomib, ixazomib), BCL-2 (venetoklax), XPO-1 (selinexor) a EZH2 (tazemetostat).

Nicméně v současné době je i nadále častěji využíván **přístup agnostický**, zaměřený na antigeny vyskytující se na povrchu buněk B-nehodgkinských lymfomů (zejména CD19, CD20, CD79b, ROR1 apod.), a tedy potenciálně použitelný pro celou skupinu pacientů s DLBCL bez ohledu na molekulární podstatu konkrétního lymfomu.

Kromě konvenční chemoterapie a radioterapie sem řadíme především nové monoklonální protilátky, konjugáty monoklonálních protilátek s chemoterapeutikem, imunomodulační léky a imunoterapii založenou na pacientových T lymfocytech. Těmto léčebným modalitám se věnuje následující text.

Konjugáty monoklonální protilátky s chemoterapeutikem

Polatuzumab vedotin je konjugát monoklonální protilátky cílící na antigen CD79b a inhibitoru mikrotubulů auristatinu E. Mechanismus účinku navázaného cytostatika je podobný vinkristinu, který je součástí režimu R-CHOP. U pacientů s R/R DLBCL je polatuzumab vedotin schválen v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (Pola-BR) v rámci paliativní terapie po minimálně dvou liniích léčby [6]. V současnosti má úhradu také ve druhé linii léčby v rámci statusu VILP (tzv. vysoce inovativní léčivý přípravek) u nemocných, kteří nejsou indikováni k záchranné léčbě platinovým režimem a auto-SCT. Tento režim se ukázal být efektivní a bezpečný i u pacientů v reálném světě mimo klinické studie včetně ČR a může být také použit jako léčba přemostující (TZV. bridging) během přípravy CART-cell produktu [7].

V první linii byl polatuzumab vedotín zkoušen výměnou za vin-kristin v chemoimunoterapeutickém režimu R-CHOP (tj. Pola-R-CHP) v rámci studie fáze III POLARIX [1]. Léčba tímto režimem vedla k významnému prodloužení doby do progresu v porovnání s kontrolní kohortou a ke snížení rizika relapsu o 27 % se zachovaným profilem toxicity. Původní obavy z vyššího výskytu polyneuropatie ve spojitosti s podáváním polatuzumab vedotinu se v běžné praxi nepotvrzují. V současnosti tak dochází k postupnému nahrazování režimu R-CHOP režimem Pola-R-CHP.

Loncastuximab tesirine je dalším konjugátem monoklonální protilátky (anti-CD19) a cytostatika (pyrrollobenzodiazepin). Terapie tímto preparátem je schválena pro pacienty s R/R DLBCL na základě výsledků studie fáze II [8]. Aktuálně probíhá další studie testující tento preparát v kombinaci s ibrutinibem s nadějnými výsledky efektivity a bezpečnosti.

Zilovertamab vedotín, konjugát protilátky anti-ROR1 a auristatinu E, je nyní testován u pacientů s R/R DLBCL v rámci studie fáze II (NCT05144841).

Léčba založená na aktivaci imunitního systému pacienta

Do této skupiny terapeutických možností založených na zapojení pacientova imunitního systému do boje proti lymfomu patří imunomodulační léky, checkpoint inhibitory, bispecifické protilátky, CAR T-cell terapie, a také nově zkoušená léčba založená na cílení antigenu CD47 a signální kaskády SIRPa vedoucí k aktivaci přirozené imunity a fagocytóze nádorových buněk pomocí makrofágů.

Bispecifické protilátky jsou monoklonální konstrukty obsahující na rozdíl od klasických monoklonálních protilátek (rituximab, obinutuzumab apod.) dvě vazebná místa, která slouží k navázání lymfomové buňky (CD19, CD20) a T lymfocyty (CD3). Aktuálně máme k dispozici již více generací bispecifických protilátek testovaných a schválených v terapii pacientů s hematologickými malignitami. Blinatumomab (CD19 × CD3), bispecifická protilátka první generace, je schválen a užíván v léčbě akutní lymfoblastické leukemie, nicméně v terapii DLBCL se neuplatnil pro svoji nízkou účinnost a nutnost kontinuální infuze vzhledem ke krátkému poločasů eliminace.

Inaktivace Fc fragmentu a změna konformace molekuly u bispecifických konstruktů druhé generace vedou k delšímu poločasů eliminace a s tím spojenému prodloužení intervalů aplikace a k modifikaci jejich účinnosti. Glofitamab (CD20 × CD3) byl úspěšně testován u intenzivně předlčených pacientů s DLBCL s velice dobrými výsledky s celkovou odpovědí na terapii 50 % [9]. Na základě výše uvedených výsledků byl glofitamab schválen v USA k léčbě R/R DLBCL a schválení Evropskou lékovou agenturou je očekáváno v brzké době. Mezi další bispecifické protilátky (CD20 × CD3) testované u DLBCL patří mosunetuzumab, který je schválen k léčbě pacientů s R/R folikulárním lymfomem, odronextamab a především epcoritamab, jehož výhodou je možnost subkutánního podání a dobrá tolerance i u starších nemocných. Tyto bispecifické protilátky jsou aktuálně zkoušeny v několika klinických studiích včetně hematologických center v ČR.

CART-cell terapie je založena na sběru pacientových vlastních T lymfocytů a jejich následné *ex vivo* úpravě spočívající v inserci genu kódující CAR (zpravidla pomocí virového vektoru). Tato

úprava „vyškolí“ T lymfocyty proti specifickému cílovému antigenu na povrchu nádorových buněk, v současnosti se nejčastěji jedná o CD19, a zároveň také potencuje jejich aktivační a proliferační schopnost. V terapii DLBCL jsou nyní užívány tři produkty CAR T-cell, které se mírně liší výrobním procesem a také efektivitou: axicabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel) a liso-cabtagene maraleucel (liso-cel, aktuálně používaný v klinické praxi pouze v USA).

Léčba R/R DLBCL těmito produkty byla schválena na základě registračních studií porovnávajících výsledky CAR T-cell (dosazení trvalé remise přibližně u 50 % pacientů) s historickými daty podobně předlčených pacientů. I přes nežádoucí účinky charakteru syndromu z uvolnění cytokinů a neurotoxicity se tato léčba ukázala jako bezpečná a byla schválena pro pacienty po selhání dvou a více linií léčby.

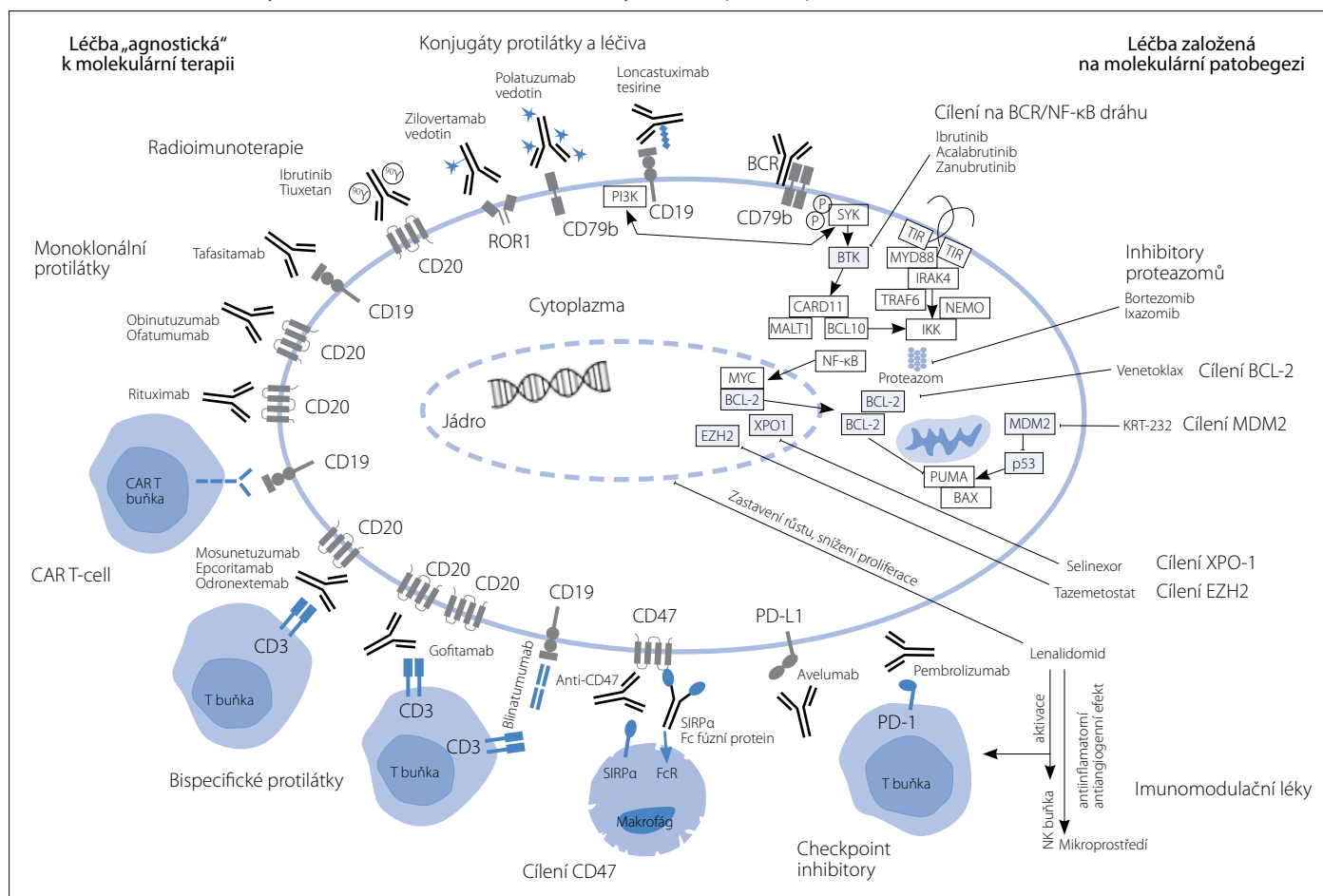
Následně byla efektivita CAR T-cell testována ve třech randomizovaných studiích u pacientů s prognosticky nepříznivým primárně progredujícím či časně relabujícím onemocněním (do 12 měsíců od ukončení terapie) ve druhé linii [10–12]. V porovnání se současným standardem léčby – záchrannou chemoimunoterapií platinovým režimem s konsolidací auto-SCT – prokázaly 2 ze 3 studií vyšší účinnost CAR T-cell. Jedná se o produkt axi-cel (medián event free survival, EFS, 8,3 vs. 2,0 měsíce) [10] a liso-cel (medián EFS 10,1 vs. 2,3 měsíce) [12].

Pravděpodobně kvůli náboru agresivnějších relapsů DLBCL s možností použití přemostující terapie, delšího času přípravy produktu, možné nižší účinnosti a jiné definice EFS nesplnila studie testující tisa-cel jako jediná svůj primární cíl [11]. Na základě výsledků výše uvedených studií byl prokázán efekt CAR T-cell terapie u pacientů s primárně progredujícím nebo časně relabujícím DLBCL, a tato inovativní léčba byla schválena pro tyto nemocné už ve druhé linii. Ani v jedné z těchto studií však nedošlo ke zlepšení OS nemocných při porovnání CAR T-cell versus salvage terapie plus auto-SCT [10, 12].

V současnosti stále probíhají diskuze ohledně prioritizace CAR T-cell vs. bispecifických protilátek v běžné praxi. Nevýhodou CAR T-cell je délka přípravy produktu, která může být i více než 30 dní, což často vyžaduje podání přemostující terapie během výroby produktu, aby nedošlo k progresi onemocnění zejména u pacientů s agresivními relapsy DLBCL.

Výroba CAR T-cell také vyžaduje přítomnost viabilních T lymfocytů v době separace buněk. Mezi další nevýhody patří jistě i vysoká cena. Nicméně i použití bispecifických protilátek s sebou nese významné finanční nároky, a také nutnou přítomnost pacientových T lymfocytů v době aplikování produktu. Určitou výhodou bispecifických protilátek může být možnost relativně rychlého podání „off-the-shelf“, tedy bez nutnosti čekání během výroby.

Mezi imunomodulační léčiva patří **lenalidomid**, běžně užívaný v léčbě plazmocytárního myelomu a také folikulárního lymfomu. Lenalidomid byl testován u pacientů s R/R DLBCL v kombinaci s rituximabem („R2“ režim) a i přes svoji nižší účinnost může být dobrou alternativou pro nemocné netolerující intenzivnější léčbu [13]. V první linii léčby nebyl prokázán benefit přidání lenalidomidu k režimu R-CHOP u pacientů s ABC podtypem DLBCL [14].

Obrázek 1 Současné trendy v léčbě difuzního velkobuněčného B lymfomu. Upraveno podle [21] a aktualizováno.

Nicméně vzhledem k faktu, že lenalidomid je down-regulátorem exprese genu *MYC*, následná studie fáze II ukázala možný benefit pro pacienty s DLBCL a přestavbou tohoto genu [15].

Vzhledem k rostoucímu věku dožití obyvatelstva a také ke zvyšujícímu se mediánu věku při diagnóze DLBCL se stále více diskutuje možnost použití režimů bez chemoterapie (chemo-free) i v první linii léčby. Perspektivních výsledků dosáhla studie kombinující lenalidomid s ibrutinibem a rituximabem u pacientů s non-GC DLBCL, kteří byli léčeni dvěma cykly této kombinace a následně pokračovali v režimu R-CHOP nebo DA-EPOCH-R s přežitím bez progresu 93 % po 12 měsících léčby [16].

Další protilátkou s imunomodulačním efektem vykazující zvýšenou aktivitu na protilátkách závislé buněčné toxicity a fagocytózy je humanizovaná protilátka **tafasitamab** cílicí také na antigen CD19. V kombinaci s lenalidomidem byl tafasitamab zkoušen u pacientů s R/R DLBCL, kteří nebyli kandidáty auto-SCT, s dobrými výsledky efektivity i toxicity [17]. Následná studie fáze Ib úspěšně testovala tuto dvě léčiva v kombinaci s režimem R-CHOP v první linii [18] a aktuálně očekáváme výsledky randomizované studie fáze III zkoušející tuto léčbu v porovnání se standardem léčby režimem R-CHOP u pacientů s vysoce rizikovou chorobou dle prognostického indexu IPI (frontMIND) [19].

Novým imunomodulačním léčebným přístupem, který může být efektivní pro nemocné s DLBCL, je **inhibice povrchového**

antigenu CD47 lymfomových buněk, který je za fyziologických podmínek součástí přirozené imunity a představuje „don't eat me“ signál vedoucí k potlačení fagocytózy patientskými makrofágy. Fúzní protein TTI-622 je tvořen CD47-vazebnou doménou pro signální regulační protein alfa (SIRPα) navázanou na Fc fragment imunoglobulinu. První výsledky testující zmíněnou léčebnou metodu ukázaly zvýšenou fagocytární aktivitu proti nádorovým buňkám u plazmocytárního myelomu. Na základě těchto výsledků je nyní molekula testována u pacientů s R/R DLBCL [20].

Budoucnost

Z původně smrtelné choroby v polovině 20. století se DLBCL stalo v současnosti poměrně dobře léčitelným onemocněním s širokou paletou terapeutických možností. Mezi stěžejní objevy na tomto poli patřilo nejdříve uvedení chemoterapie CHOP do klinické praxe v sedmdesátých letech a následně v devadesátých letech přidání rituximabu. Od té doby až dosud se však léčba příliš neměnila a prakticky žádné studie testující přidání nových léků k režimu R-CHOP či jeho intenzifikace nebyly úspěšné. To se změnilo až relativně nedávno díky novému režimu Pola-R-CHP, který tak postupně nahrazuje stávající léčbu první linie R-CHOP. Otázkou ovšem zůstává cost-benefit tohoto režimu, mimo jiné i proto, že i přes prodloužení doby do progresu nebylo prokázáno zlepšení celkového přežití pacientů.

U pacientů s R/R DLBCL došlo k ještě většímu boomu v nových léčebných možnostech. Stále více je do terapie zapojován pacientův imunitní systém, zejména T lymfocyty (CART-cell, bispecifické protilátky), ale nově i přirozená imunita (makrofágy). Tato terapie se navíc posouvá do čím dál časnějších linií léčby.

Z výše uvedeného textu vyplývá, že se léčba DLBCL i dnes řídí hlavně tzv. agnostickým přístupem, i když v poslední době se objevují nové studie, které primárně cílí na určité clustery DLBCL s rekurentními genetickými změnami. Výsledky těchto studií ovšem zatím

nebyly natolik přesvědčivé, aby došlo ke změně léčebných doporučení pro DLBCL. Tento fakt koreluje i s recentně publikovanou 5. edicí WHO klasifikace, která zatím vyšetřování rekurentních genetických změn nezahrnula do diagnostických algoritmů u tohoto lymfomu. Do budoucna však můžeme předpokládat, že „personalizovaný“ léčebný přístup může u části nemocných představovat benefit, zejména u prognosticky nepříznivého onemocnění. Léčba DLBCL tak i nadále bude sestávat z kombinace obou těchto přístupů.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: MUDr. Prokop Vodička | I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN | U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2 | e-mail: prokop.vodicka@vfn.cz

Cílená terapie u lymfomu z buněk pláště

MUDr. Aleš Obr, Ph.D. Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn: Lymfom z buněk pláště (MCL) je raritní lymfoproliferativní onemocnění patřící do skupiny B-nehodgkinských lymfomů. Je charakteristický variabilními biologickými vlastnostmi a klinickým chováním. K dispozici máme řadu starších i novějších prediktivních ukazatelů, které nám mohou pomoci odhadnout vývoj onemocnění. Ze starších se jedná zejména o opakovaně validovaný mezinárodní prognostický index pro MCL (MIPI). Z novějších pak vyšetření genů *TP53* nebo *CDKN2A*. Jejich aberace vedou k nepříznivému průběhu onemocnění. I přes postupně se prodlužující délku přežití nemocných léčených standardní imunochemoterapií a udržovací terapií je MCL pořád považován za nevléčitelné onemocnění. Zavádění inovativní terapie do rutinní praxe prohlubuje účinnost stávající protinádorové léčby nejenom v časných liniích. Přijatelný toxický profil cílených léků umožňuje dosažení uspokojivých léčebných výsledků i u těžce předléčených pacientů. Příchod inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTK), na čele s ibrutinibem, znamená průlom v terapii nemocných s MCL, a to zejména v časných liniích léčby. Přesto tito pacienti často relabují s následným těžce ovlivnitelným, fulminantním průběhem onemocnění. Osud této rizikové skupiny by mohly zvrátit nové léky jako nekovalentní inhibitor BTK nové generace – pirtobrutinib, chimérický antigenní receptor T-buněčná terapie (CAR-T), anti-CD20/anti-CD3 bispecifické protilátky anebo kombinační režimy cílených molekul. Precizace léčebných postupů a správná sekvence cílené terapie by mohly časem vést k prodloužení anebo dosažení trvalé remise MCL.

Klíčová slova: lymfom z buněk pláště, prognóza, ibrutinib, CAR-T buněčná terapie

Nehodgkinské lymfomy (NHL) jsou nejčastější nádorové onemocnění krevetvorby. Každoročně je v České republice diagnostikováno kolem 2 500 nových případů. Aktuální mezinárodní klasifikace hematologických neoplazií rozeznává několik desítek diagnóz NHL [1]. Lymfom z buněk pláště (MCL) z nich v ČR tvoří zhruba 10 %. Je tak u nás 3. až 4. nejčastějším [2]. Roční incidence MCL je 1–2 nové případy na 100 000 obyvatel. V hospodářsky rozvinutých zemích má incidence spíše vzestupnou tendenci [3].

MCL je tvořen patologicky změněnými B lymfocyty vycházejícími z pláštěvé zóny lymfatického folikulu. Na základě cytomorfologie nádorových elementů rozlišujeme klasickou, blastoidní a pleomorfní variantu. Klasická varianta je zdaleka nejčastější. Tvoří 80–90 % všech případů [4]. Pozůstává z monomorfní populace malých až středně velkých lymfocytů s úzkým lemlem cytoplazmy a nepravidelným či naštipkým jádrem. Raritnější blastická varianta je tvořena homogenní populací středně velkých lymfocytů s jemným chromatinem a kulatým jádrem. Buňky jsou podobné lymfoblastům. Odtud i název. Pleomorfní varianta tvoří heterogenní buněčná populace směsí předchozích dvou morfologických variant.

Medián věku v době diagnózy je obvykle kolem 65 let. Častěji onemocní muži než ženy, v poměru 2–3 : 1. Molekulárněbiologicky je onemocnění charakterizováno translokací t(11;14)(q13;q32) [1], jejímž výsledkem je zvýšená exprese cyklinu D1. Tento patologický proces vede k nádorové proliferaci akcelerovaným přechodem přes G1 fázi buněčného cyklu.

Aktuální 5. vydání WHO (World Health Organization) klasifikace lymfoidních neoplazií rozlišuje tři podjednotky MCL:

- ▶ lymfom z buněk pláště;
- ▶ nenodální lymfom z buněk pláště;
- ▶ *in situ* neoplazie z buněk pláště [1].

Tyto se od sebe odlišují nejen biologickými charakteristikami, ale i klinickým chováním.

Lymfom z buněk pláště tvoří zhruba 90 % všech případů. Kromě výše popsané přítomnosti translokace t(11;14)(q13;q32) je u něj exprimován i transkripční faktor SOX11. Kromě přítomnosti SOX11 se odlišuje od přechodících dvou podjednotek i agresivním klinickým chováním. Většina pacientů je již v době diagnózy s pokročilým klinickým stadiem (III–IV dle Ann Arbor klasifikace),