

Využití imunoterapie a cílené léčby u Richterovy transformace

Tereza Líkařová, Martin Špaček

I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

Richterův syndrom (RS) je závažnou komplikací chronické lymfocytární leukemie, která se ročně vyskytuje ve 2–10 % případů. I přes nové modalitiny léčby na poli hematatoonkologie zůstává RS zásadní klinickou výzvou. Tato kazuistika prezentuje případ pacienta, u kterého i přes využití různých novodobých léčebných přístupů nedošlo ke kontrole onemocnění. Tento případ tak demonstuje krajně nepříznivou prognózu pacientů s RS a klinickou naléhavost vývoje nových terapeutických přístupů.

Klíčová slova: Richterův syndrom, cílená terapie, imunoterapie, nové léčebné preparáty.

The use of immunotherapy and targeted therapy in Richter's transformation

Richter's syndrome (RS) is a serious complication of chronic lymphocytic leukemia, occurring yearly in 2–10 % of cases. Despite new treatment modalities in the field of haematoonkology, RS remains a major clinical challenge. This case report presents a patient in whom disease control was not achieved despite the use of various novel therapeutic approaches. This case thus demonstrates the extremely unfavorable prognosis of RS patients and the clinical urgency of developing new therapeutic approaches.

Key words: Richter's syndrome, targeted therapy, immunotherapy, new therapeutic agents.

Úvod

Richterův syndrom (RS) je transformace chronické lymfocytární leukemie (CLL) do agresivního lymfomu. Typickým histologickým obrazem je difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), který se vyskytuje v 80–90 % případů, v menším procentu se můžeme setkat s Hodgkinovým lymfomem či Burkittovým lymfomem. Zatímco CLL se vyznačuje mírným průběhem, při kterém až 1/3 pacientů zůstává dlouhodobě bez léčby, Richterova transformace je charakteristická svou agresivitou, chemorezistencí a krajně nepříznivou prognózou. U nemocných s DLBCL v rámci Richterovy transformace je standardem léčby 1. linie chemoimunoterapie R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vin-kristin, prednison), která však oproti de novo DLBCL v této skupině dosahuje výrazně horších výsledků s mediánem přežití pod 12

měsíců. U mladých pacientů bez závažných komorbidit je v případě dosažení odpovědi po indukční léčbě indikovaná i allogenní transplantace krvetvorných buněk (alloSCT). Nástup nových cílených molekul, především inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi), či inhibitoru BCL-2 venetoklaxu, přinesl naději na zlepšení prognózy u pacientů s RS ve všech věkových skupinách. Z dosavadních dat se ovšem zdá, že vzhledem k agresivní proliferaci nádorových buněk je účinnost nových léčiv v monoterapii nedostatečná. Z toho důvodu se momentálně pozornost upírá ke kombinacím cílených preparátů a chemoimunoterapie, nebo několika cílených léčiv. Objevují se i data podporující využití terapie CAR-T lymfocyty, a to i přesto, že její účinnost u CLL je nižší než u jiných non-hodgkinských lymfomů. Následující kazuistika prezentuje případ mladého paci-

enta s rozvojem Richterovy transformace do DLBCL, u kterého i přes využití kombinace chemoterapie, buněčné terapie a cílených preparátů, které jsou aktuálně dostupné v České republice, nebylo dosaženo kontroly onemocnění, což následně znemožnilo i indikovanou alloSCT.

Kazuistika

48letému pacientovi byla v roce 2011 diagnostikována CLL. Pacient byl v té době, kromě dobře kompenzované arteriální hypertenze, zcela bez komorbidit. Vzhledem k absenci symptomů a klinickému stadiu (KS) Rai 0/Binet A byla zvolena strategie watch and wait. Postupně docházelo k nárůstu absolutního počtu lymfocytů, a to až do března roku 2018, kdy byl pacient s hyperleukocytózou $350 \times 10^9/l$ při zdvojovacím času lymfocytů pod 6 měsíců předán

do péče naší kliniky. V rámci stagingu byla prokázána splenomegalie ($216 \times 119 \times 86$ mm) a adenomegalie v obou axilách a intraabdominálně s největším pakem uzlin v jaterním hilu ($44 \times 45 \times 79$ mm). Pacient byl v té době zcela asymptomatický, performance status ECOG 0. Z prognostických faktorů byl prokázán nemutovaný stav IgHV a trizomie chromozomu 12. Pro rychlou akceleraci choroby v posledních měsících a vysokou laktátdehydrogenázu (LDH) $15,6 \mu\text{kat/l}$ byla provedena exstirpace axilární uzliny, při které byla vyloučena Richterova transformace a stanovena histologická diagnóza agresivní CLL. Pacient byl následně léčen 6 cykly kombinace FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) a bez závažnějších komplikací dosáhl na konci srpna 2018 parciální remise (PR) s reziduální lymfadenopatií do 2 cm a mírnou splenomegalií ($169 \times 108 \times 144$ mm) a detekovatelnou měřitelnou reziduální chorobou (MRD) v periferní krvi (PK, 0,4 %).

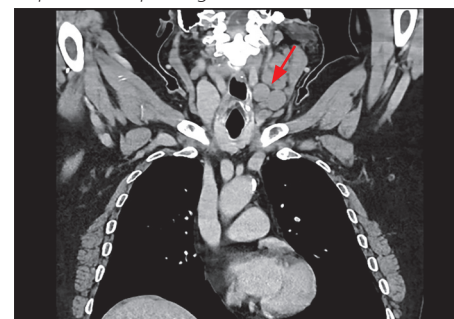
V říjnu 2020 došlo k progresi, Rai II/Binet B, s lymfocytózou $13,8 \times 10^9/\text{l}$, LDH $10,9 \mu\text{kat/l}$ a klinicky s nově hmatnou krční lymfadenopatií, bez B-symptomů. PET/CT potvrdilo progresi generalizované adenomegalie s velikostí uzlin do 4 cm (SUV max 7,4 při SUV jater 3,2) a mírnou splenomegalií. Pacient v této době nesplňoval kritéria k zahájení terapie CLL, ovšem k vyloučení Richterovy transformace byla indikována trepanobiopsie a core-cut biopsie lymfatické uzliny v pravém nadklíčku. Exstirpace uzliny nebyla v tomto případě indikována ve snaze o nižší chirurgickou invazivitu, následkem byl však kvantitativně omezený punkční vzorek s nálezem agresivní formy CLL/SLL, bez průkazu Richterovy transformace. Nález v kostní dřeni prokázal 60–70 % infiltraci buňkami CLL, geneticky opět přítomna trizomie 12, bez delece genu ATM, či aberace TP53. Pacient byl nadále observován s plánem kontrolního PET/CT v časném termínu, tj. v březnu 2021. Při tomto vyšetření byla potvrzena další progresie splenomegalie a vysoce akumulující generalizovaná lymfadenopatie. Laboratorně byla přítomna leukocytóza $208 \times 10^9/\text{l}$, autoimunitní hemolytická anémie s Hb 91 g/l a neutropenie $1,6 \times 10^9/\text{l}$. Zároveň došlo k akcentaci klinických potíží s pocitem tlaku v krku při krční lymfadenopatii doprovázené

myalgiemi a artralgiemi. Byla zahájena léčba ibrutinibem ve standardní dávce 420 mg/den. Pacient snášel terapii velmi dobře a při restagingu v srpnu 2021 bylo potvrzeno dosažení PR, pouze s hraniční reziduální lymfadenopatií a splenomegalií.

K další progresi došlo bohužel již v červenci 2022, kdy dominoval především rychlý nárůst krčních lymfatických uzlin vlevo bez doprovodných celkových příznaků. Nález na PET/CT popisoval výrazně zvětšené lymfatické uzliny vlevo na krku (Obr. 1 – 32×27 mm) s SUV max. až 16,5 (ve srovnání s SUV jater 3,1) a dále lymfadenopatii supraklavikulárně vlevo, pod bifurkací aorty, v plicním hilu vpravo a v pánvi. Krevní obraz byl v normě, LDH $4 \mu\text{kat/l}$, v periferní krvi 4,4 % buněk CLL dle průtokové cytometrie, geneticky trizomie 12, bez nových odchylek. Z biopsie exstirpované krční lymfatické uzliny byla následně stanovena diagnóza DLBCL, non-GC (ABC fenotyp). Pacient byl indikován k léčbě 6 cykly R-CHOP s následnou alloSCT. Druhý cyklus chemoimunoterapie byl odložen pro covid pozitivitu s lehkými chřipkovými příznaky přeléčenou molnupiravirem. Po třetím cyklu bohužel došlo k signifikantní progresi nad- i pod-brániční lymfadenopatie a splenomegalie a pacient byl indikován k salvage chemoterapii kombinací R-ESHAP (rituximab, etoposid, methylprednisolon, vysokodávkový cytarabin, cisplatin) s následnou léčbou CAR-T lymfocyty (axicabtagene ciloleucel) a alloSCT. Po dvou cyklech R-ESHAP nebylo dosaženo žádné odpovědi a stav byl hodnocen jako stabilní choroba. V únoru 2023 po standardní lymfodepleci fludarabinem a cyklofosfamidem byly nemocnému podány CAR-T lymfocyty. Průběh následné hospitalizace byl komplikován syndromem z uvolnění cytokinů 1. stupně a febrilní neutropenií. Po standardním managementu a cílené ATB terapii byl pacient v dobrém stavu, s reparovaným krevním obrazem propuštěn z hospitalizace 17. den po převodu buněk. Dle restagingového PET/CT jeden měsíc po léčbě byla prokázána PR s reziduální akumulující lymfadenopatií vlevo na krku a v plicních hilech a mírná splenomegalie. Kostní dřeň byla bez infiltrace, MRD negativní (senzitivita 10^{-5}). V rámci přemostovací terapie

před alloSCT byla zahájena terapie lenalidomidem. Ve snaze o udržení co nejlepšího před-transplantačního stavu byla dávka lenalidomidu, s ohledem na nedávné infekční a cytopenické komplikace, redukována na 15 mg 1× denně (21 dní + 7 dní pauza). Při kontrole po prvním cyklu byla zjištěna progresie krční lymfadenopatie, což znemožnilo pokračovat k plánované alloSCT. V rámci následné léčby byla nejprve zvažována radioterapie, která byla zrušena v návaznosti na PET/CT, kde byla prokázána progresie generalizované lymfadenopatie a nová vícečetná ložiska sleziny a kostní dřeně (Obr. 2).

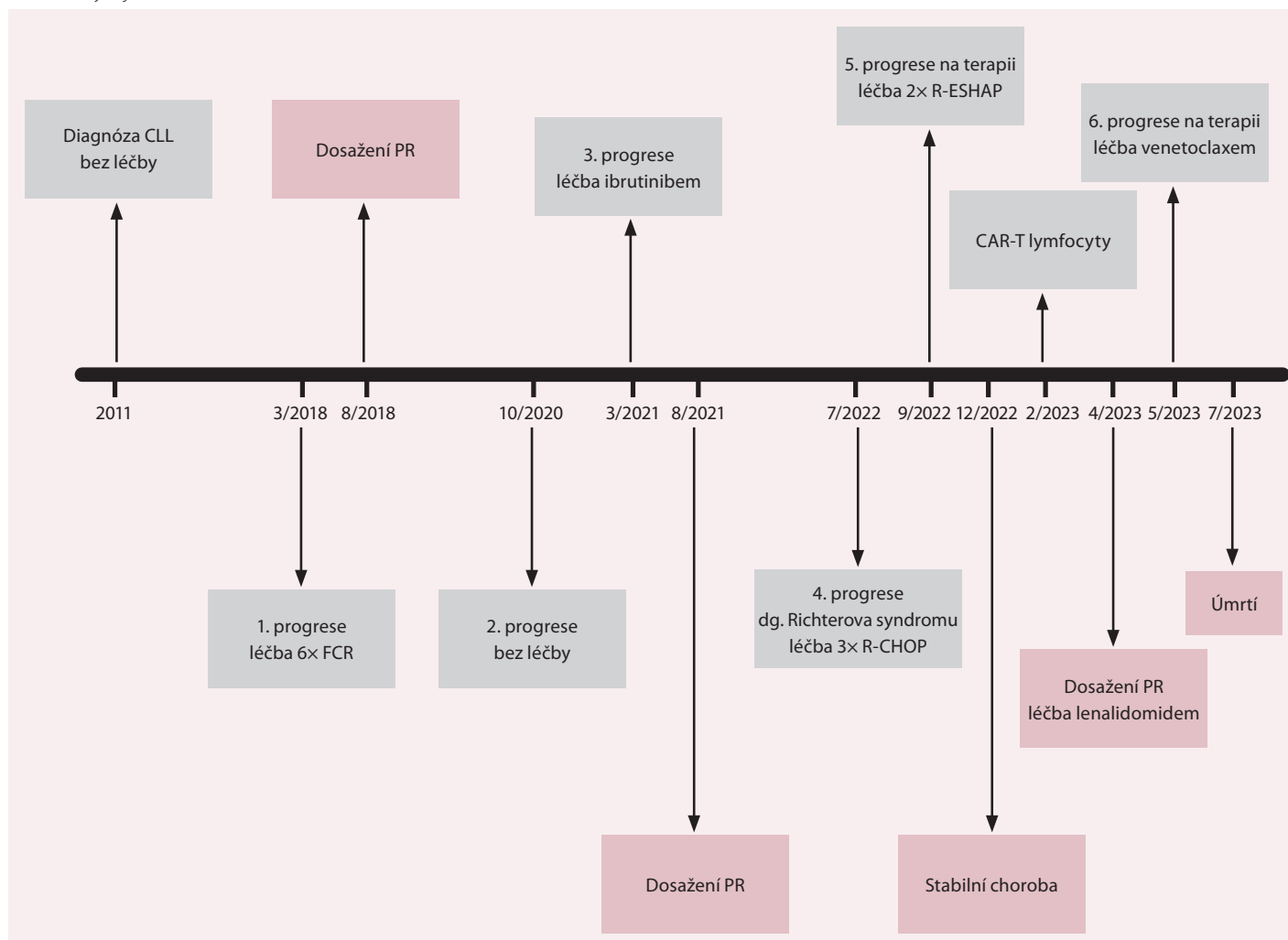
Obr. 1. CT snímek se zobrazením krční lymfadenopatie vlevo při diagnóze RS 7/2022



Obr. 2. PET/CT topogram zobrazující generalizovanou progresi RS na léčbě lenalidomidem 5/2023



Obr. 3. Vývoj onemocnění v čase



Z histologie lymfatické uzliny na krku byl opět potvrzen DLBCL, non-GC (ABC) fenotyp. V rámci prefáze byla zahájena terapie kortikoidy (puls prednisonu 100 mg/den na 5 dní) a pro vyšší zánětlivé parametry byl pacient zajištěn ATB. Klinický stav se nadále horšil, a proto byl na konci května 2023 pacient přijat na lůžkové oddělení k nastavení další terapie. Vstupně KS IV B s váhovým úbytkem 8 kg za měsíc a nočním pocením, rychle progredující pancytopenie, těžká neutropenie, hyperkalcemie a významné nechutenství. Hyperkalcemie byla korigována konzervativně s dobrým efektem. Stran základní terapie byla jako ultimum refugium podána žádost o schválení venetoklaxu, který dosahuje výborných výsledků u R/R CLL a u našeho pacienta zatím nebyl použit v rámci předchozích linií léčby. Bohužel i zahájení terapie venetoclaxem bylo bez signifikantního efektu a pacient do dvou měsíců umírá pod obrazem progrese RS.

Diskuze

Richterova transformace je vzácnou, ale závažnou komplikací CLL, která je ročně diagnostikována u 2–10 % případů. Klinické podezření vzniká především, když dojde k rychlé akceleraci choroby, která se typicky prezentuje B-symptomy, vysokou LDH a rychlým nárůstem lymfadenopatie, často pouze v jedné lokalitě. V takových případech by mělo následovat PET/CT vyšetření (1). S příchodem nových molekul do léčby CLL došlo u Richterova syndromu ke změnám nejen v terapeutické oblasti, ale i v diagnostické. Například předchozí léčba BTK inhibitory či idelalisibem může významně snižovat FDG aviditu na PET/CT (u pacientů léčených pouze chemoimunoterapií je suspektní z Richterovy transformace SUV max > 10, zatímco u pacientů léčených BTK inhibitory či idelalisibem je suspektní již SUV max > 5) (2).

Dalším nezbytným krokem ke stanovení diagnózy je cílená biopsie z lokality s nejvyšší

FDG aviditou. Preferenčně volíme exstirpaci lymfatické uzliny, vzhledem k omezené výtečnosti z core-cut biopsií. Pokud dochází k rozvoji cytopenie, může k diagnóze přispět i vyšetření kostní dřeně.

Pokud je diagnóza Richterovy transformace potvrzena, prognóza je i k dnešnímu dni stále krajně nepříznivá a dle retrospektivních studií se délka přežití odhaduje na 6–12 měsíců (1). Důležitým aspektem z hlediska prognózy je údaj o předchozí léčbě CLL, přičemž přežití se zásadně liší mezi skupinami nepředléčených a předléčených pacientů (OS 46,3 měsíců vs. 7,8 měsíců) (3). Některá data navíc naznačují, že při předchozí léčbě cílenými preparáty, jako jsou BTKi, nebo venetoklax, medián přežití dále klesá až na 3–4 měsíce (4). Naš pacient byl před diagnózou Richterovy transformace léčen 2 liniemi terapie v rámci CLL včetně ibrutinibu, čímž se tedy řadí do rizikové kategorie. Dalším prognostickým faktorem je klonální

příbuznost DLBCL a původní CLL, která se stanovuje analýzou molekulární klonality přestavby IGHV-D-J genu. Rossi et al. v roce 2010 publikoval studii, která u 86 pacientů s RS prokázala, že i přes stejnou klinickou prezentaci v začátku onemocnění, mají nemocní s klonálně nepříbuznou chorobou signifikantně delší celkové přežití (cca 20 % případů, OS 62,5 měsíců vs. 14,2 měsíců u klonálně příbuzného onemocnění) (5).

Léčba první linie u Richterova syndromu je založena na anthracyklinovém režimu R-CHOP. Údaje o jeho účinnosti máme například z prospektivní studie fáze II, kde bylo léčeno 15 pacientů s RS s celkovou odpovědí (ORR) v 67 %, s dosažením kompletní remise (CR) v 7 % a s mediánem přežití bez události (PFS) 10 měsíců (6).

U mladých nemocných bez významných komorbidit je v rámci konsolidace indikována i alloSCT, která v současné době jako jediná léčebná alternativa umožňuje dosažení dlouhotrvající remise. To bylo potvrzeno i v rámci studie MD Anderson z roku 2006, kde ze 148 pacientů s RS 20 podstoupilo alloSCT. Třileté přežití transplantovaných pacientů dosahovalo 75 %, zatímco medián přežití u všech sledovaných byl pouze 8 měsíců. Zajímavé je, že se také významně lišilo procento přežití ve třech letech v závislosti na hloubce remise před transplantací (při dosažení CR 75 %, při nedosažení odpovědi pouze 21 %) (7). Skupina pacientů vhodných k alloSCT bohužel tvoří méně než 50 % diagnostikovaných s Richterovým syndromem (2). Naše kazuistika navíc ukazuje, že nedosažení kontroly onemocnění, může vyřadit i pacienty, kteří by jinak byli vhodnými adepty k alloSCT.

Pro skupinu netransplantabilních představují další možnosti např. buněčná terapie, nebo cílená léčba. Vzhledem k výborné účinnosti CAR-T lymfocytů u pacientů s de novo DLBCL, včetně chemorefrakterních, je racionální usilovat o jejich využití i v rámci léčby Richterovy transformace. Spolehlivá

data z prospektivních klinických studií ovšem zatím chybí. Poté, co náš pacient již s diagnostikovaným RS progredoval na dvou liniích chemoimunoterapie, zvolili jsme využití axicabtagene ciloleucelu, který podpořila i malá prospektivní studie publikovaná v roce 2020. V této studii 9 pacientů s RS podstoupilo léčbu CAR-T lymfocyty. Při mediánu sledování 6 měsíců bylo 7 z nich v trvající remisi onemocnění (5 CR, 2 PR), 1 zemřel na infekční komplikace, a jen v jednom případě došlo k progresi onemocnění (8). Z aktuálně běžících klinických studií stojí za zmínku studie ZUMA-25, která má za cíl podrobněji zhodnotit účinnost brexucabtagene autoleucelu u pacientů se vzácnými relabujícími či refrakterními (R/R) B-non-hodgkinskými lymfomy (B-NHL), včetně R/R Richterovy transformace (9). Z bispecifických protilátek je u Richterovy transformace aktuálně hodnocen epcoritamab v rámci studie Ib/II Epcore CLL-1. Předběžné výsledky jsou povzbuzivé (ORR 60 %, CR 50 % ve skupině 10 pacientů s RS), ale finální vyhodnocení dat při delším sledování zatím není dostupné (10).

Z cílených preparátů jsou v terapii RS nejčastěji jmenovány BTKi, PD-1/PD-1L inhibitory a venetoklax. BTKi v monoterapii dosahují u Richterovy transformace průměrných výsledků, alespoň dle studie fáze I/II s akalabrutinibem, kde bylo dosaženo odpovědi ve 40 % s mediánem PFS 3,2 měsíců (11), a dle studie fáze I/II Bruin s nekovalentním BTKi pirtobrutinibem, kde ORR byla 54 % při mediánu trvání odpovědi 8,6 měsíců (12). Zajímavé poznatky o PD-1/PD-1L inhibitory přinesla studie fáze II s pembrolizumabem, kde bylo prokázáno, že exprese PD-1 je asociovaná s předchozí léčbou ibrutinibem a je častější na buňkách DLBCL než na CLL buňkách. U některých pacientů v této studii navíc došlo po léčbě pembrolizumabem k dekompenzaci CLL a k trombocytopenii

vyžadující modifikaci léčebného protokolu s cílem kontroly obou chorob. Procento dosažených odpovědí bylo 44 % (2, 13). Velmi dobrých výsledků dosáhl inhibitor antiapoptického proteinu BCL-2 venetoklax ve studii fáze II, kdy byl podán 25 pacientům s RS v kombinaci s chemoimunoterapií, konkrétně režimem R-EPOCH (rituximab, etoposid, prednison, vincristin, cyklofosfamid, doxorubicin). Odpovědi bylo dosaženo v 62 %, kompletní remise v 50 % a medián přežití byl 19,6 měsíců (14). Pozoruhodné je především vysoké procento dosažených kompletních remisí, které je velkým benefitem především u pacientů směřovaných k alloSCT.

Dalším preparátem zvažovaným v terapii RS je imunomodulační látka lenalidomid, která prokázala účinnost u R/R CLL (15) a také v rámci retrospektivních studií z reálného světa i u DLBCL (16). U našeho pacienta byla podána v monoterapii jako přemostovací terapie před transplantací, bohužel bez prokazatelného efektu.

Závěr

Jak demonstruje naše kazuistika, i v době, kdy je pro pacienty s non-hodgkinskými lymfomy k dispozici celé spektrum terapeutických možností, zůstává Richterova transformace zásadní nenaplněnou potřebou klinické praxe. V současnosti probíhá řada studií fáze I-II, které se zabývají hodnocením efektivity a bezpečnosti CAR-T lymfocytů, bispecifických protilátek, nebo kombinací několika cílených léků, případně cílených léků s chemoimunoterapií. Vzácnost diagnózy ale omezuje realizaci robustních prospektivních studií, které by vedly k jasné standardizaci léčebného postupu. I přesto nové poznatky o biologii choroby a rozšíření možností cílené a imunologické léčby přinášejí naději, že do budoucna bude možné pacientům s Richterovým syndromem, včetně netransplantabilních, nabídnout efektivnější terapii, která povede ke zlepšení jejich prognózy.

LITERATURA

1. Ryan CE, Davids MS. Practical Management of Richter Transformation in 2023 and Beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2023;43(e390804) [cited 2023 Jul 1]. doi: 10.1200/EDBK_390804.
2. Briski R, Taylor J. Treatment of Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Modern Era. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(6):1857 [cited 2023 Jul 1]. doi: 10.3390/cancers15061857.

3. Wang Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. *Haematologica* [Internet]. 2020;105(3):765-773 [cited 2023 Jul 2]. doi: 10.3324/haematol.2019.224121.
4. Davids MS, et al. Richter's syndrome (RS) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) on novel agent therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2017;35(15):7505 [cited 2023 Jul 2]. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7505.

5. Rossi D, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* [Internet]. 2011;117(12):3391-3401 [cited 2023 Jul 3]. doi: 10.1182/blood-2010-09-302174.
6. Langerbeins P, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* [Internet]. 2014;89(12):E239-E243 [cited 2023 Jul 4]. doi: 10.1002/ajh.23841.

7. Tsimberidou AM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006;24(15):2343-2351 [cited 2023 Jul 6]. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0187.
8. Kittai AS, et al. Clinical activity of axicabtagene ciloleucel in adult patients with Richter syndrome. *Blood Adv* [Internet]. 2020;4(19):4648-4652 [cited 2023 Jul 6]. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002783.
9. Study of Brexucabtagene Autoleucel in Adults With Rare B-cell Malignancies (ZUMA-25). In: *Clinicaltrials.gov* [Internet]. Updated 2023 Jul 3. [cited 2023 Jul 10]. Available from: Study of Brexucabtagene Autoleucel in Adults With Rare B-cell Malignancies – Full Text View – ClinicalTrials.gov.
10. Kater AP, et al. Subcutaneous Epcoritamab in Patients with Richter's Syndrome: Early Results from Phase 1b/2 Trial (EPCORE CLL-1). *Blood* [Internet]. 2022;140(Supplement 1):850-851 [cited 2023 Jul 10]. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158298>.
11. Eyre TA, et al. Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2021;8(12):e912-e921 [cited 2023 Jul 10]. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00305-7.
12. Wierda WG, et al. Efficacy of Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Richter Transformation: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood* [Internet]. 2022;140(Supplement 1):846-849 [cited 2023 Jul 10]. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157058>.
13. Ding W, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood* [Internet]. 2017;129(26):3419-3427 [cited 2023 Jul 13]. doi: 10.1182/blood-2017-02-765685.
14. Davids MS, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood* [Internet]. 2022;139(5):686-689 [cited 2023 Jul 13]. doi: 10.1182/blood.2021011386.
15. Chanan-Khan A, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006;24(34):5343-5349 [cited 2023 Jul 13]. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0401.
16. Rodgers TD, et al. Efficacy of lenalidomide in high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2020;188(4):e33-e36 [cited 2023 Jul 13]. doi: 10.1111/bjh.16302.