

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. Tříleté 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.