

Léčba 1. linie: režim R-CHOP poražen?

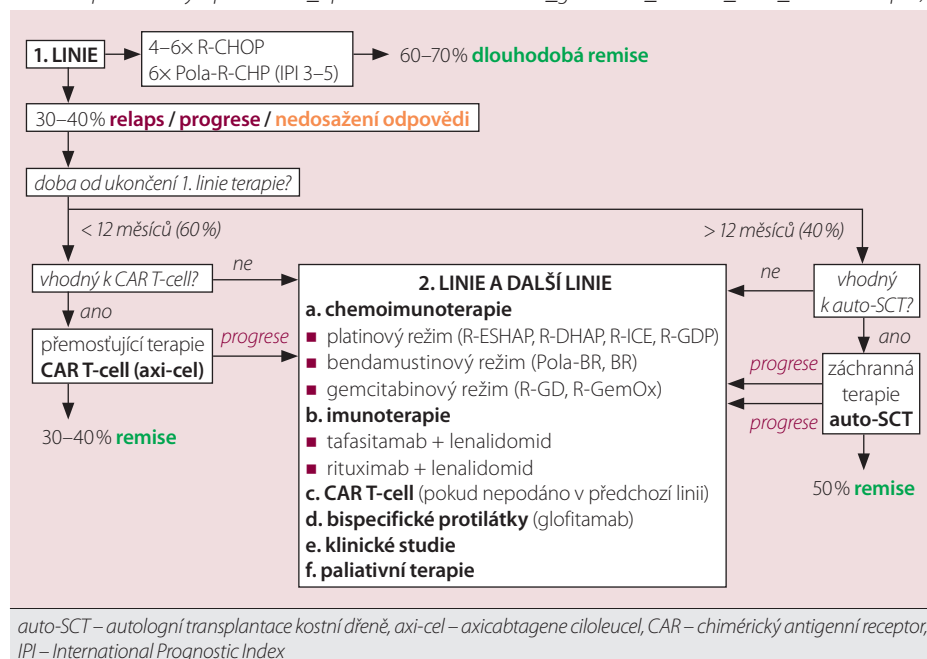
Během posledních 30 let byl léčebným režimem první linie **R-CHOP** s šancí na dosažení dlouhodobé remise u 60–70 % nemocných s DLBCL. Snahy o intenzifikaci tohoto režimu nevedly k lepším výsledkům přežití, a tento režim tak donedávna zůstal léčbou volby. Alternativně u starších a komorbidních pacientů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