

dalšího relapsu nebo progresu onemocnění se volí bispecifické protilátky. Další výsledky randomizovaných studií a data z reálného světa jsou však nezbytné k potvrzení efektivity tohoto léčebného schématu.

Lenalidomid patří mezi imunomodulační léčiva a je běžně užíván v léčbě plazmocytárního myelomu, R/R folikulárního lymfomu a myelodysplastického syndromu. Režim „R²“, což je kombinace lenalidomidu a rituximabu, je i přes svoji nižší účinnost indikován v terapii R/R DLBCL především u pacientů netolerujících intenzivnější léčebná schémata (16). Nedávno byla prokázána efektivita lenalidomidu u pacientů s DLBCL s přestavbou genu *MYC*, protože tento lék funguje jako jeho down-regulátor (17). Perspektivním režimem, který kombinuje cílenou terapii bez chemoterapie („chemo-free“), je režim lenalidomid + ibrutinib + rituximab u pacientů v první linii DLBCL (18).

Tafasitamab je humanizovaná protilátka proti antigenu CD19 s imunomodulačním efektem, který vykazuje aktivitu na protilátkách závislé buněčné toxicity. Kombinace tafasitamab + lenalidomid je schválená pro terapii pacientů s R/R DLBCL, kteří nejsou kandidáty pro auto-SCT (19). I přes svou nižší účinnost v porovnání s intenzivnějšími léčebnými přístupy se jedná o efektivní a bezpečnou terapeutickou kombinaci, zejména pro starší pacienty s komorbiditami. V první linii terapie byl tafasitamab úspěšně testován v kombinaci s režimem R-CHOP, a v současné době očekáváme první výsledky probíhající studie zkoušející kombinaci R-CHOP + tafasitamab + lenalidomid (frontMIND) (20, 21).

Povrchový **antigen CD47** je fyziologicky součástí přirozené imunity. Pomocí signálu „don't eat me“ vede k potlačení fagocytózy buňkami monocyto-makrofágovým systémem. Novým léčebným přístupem založeným na imunomodulaci je inhibice tohoto antigenu fúzním proteinem TTI-622, který obsahuje CD47-vazebnou doménu pro signální regulační protein alfa (SIRPα) navázanou na Fc fragment imunoglobulinu. Tento léčebný přístup prokázal zvýšenou fagocytární aktivitu proti buňkám plazmocytárního myelomu a v současnosti je testován u pacientů s R/R DLBCL (22, 23).

Konjugáty monoklonální protilátky a léčiva

Konjugát monoklonální protilátky a léčiva **polatuzumab vedotin**, který je v současné době již schválen i pro první linii léčby (režim Pola-R-CHP), byl původně testován ve studii pacientů těžce předléčených po absolvování dvou a více léčebných linií v rámci režimu **Pola-BR** (polatuzumab vedotin, bendamustin, rituximab) v porovnání s kontrolní skupinou léčenou režimem BR (bendamustin, rituximab) (24). Tato studie prokázala vyšší efektivitu režimu Pola-BR při zachovalém bezpečnostním profilu, a tento režim byl schválen pro pacienty ve třetí linii léčby v rámci paliativní terapie. V současné době má již režim Pola-BR úhradu také ve druhé linii terapie.

Režim Pola-BR rovněž prokázal svoji účinnost v rámci tzv. **přemostující („bridge“) terapie** během výroby CAR T-cell (25). Vzhledem k tomu, že doba výroby CAR T lymfocytů může trvat 4 až 8 týdnů a tato terapie je obvykle indikována pro pacienty s agresivními typy DLBCL, je nezbytné udržovat onemocnění během této doby pod kontrolou a zabránit jeho progresi. Přemostující terapie může zahrnovat různé léčebné přístupy, jako je kortikoterapie, radio-terapie, nebo chemoimunoterapie. Je důležité vybrat vhodný režim přemostující terapie, který neovlivní následnou účinnost CAR T-cell terapie a zároveň minimalizuje nežádoucí účinky. Z tohoto důvodu není vhodné podávat režim obsahující chemoterapeutikum bendamustin před sběrem T lymfocytů pro výrobu CAR T-cell s ohledem na skutečnost, že bendamustin čas- to způsobuje dlouhodobou lymfopenii.

Loncastuximab tesirine je dalším konjugátem monoklonální protilátky (anti-CD19) a léčiva (pyrrollobenzodiazepin), který obdržel schválení k léčbě R/R DLBCL (26). V současné době probíhá klinická studie, která testuje tento produkt v kombinaci s inhibitorem Brutonovy tyrozinikázy ibrutinibem.

Zilovertamab vedotin, konjugát protilátky anti-ROR1 a auristatinu E, je nyní předmětem klinické studie fáze II (NCT05144841) u pacientů s R/R DLBCL.

Závěr: kam směřuje terapie DLBCL?

Léčba DLBCL prošla v posledních desetiletích značným vývojem – z původně

smrtelného onemocnění v první polovině 20. století se stalo onemocnění poměrně dobře vyléčitelné. Prvním léčebným přístupem byla radioterapie, ale její nedostatečný efekt a závažné vedlejší účinky vedly ke hledání nových terapeutických metod. Milníkem bylo v 70. letech zavedení chemoterapeutického režimu CHOP do klinické praxe, který se na dlouhou dobu stal standardem terapie DLBCL. O 20 let později byl jeho efekt vylepšen přidáním rituximabu (tj. R-CHOP). Ve stejné době byla do klinické praxe zavedena také konsolidační terapie pomocí auto-SCT u R/R DLBCL. Od té doby zůstala terapie první a druhé linie prakticky nezměněna. Intenzifikace režimu R-CHOP v první linii nevedla k jeho vyšší efektivitě, ani k prodloužení doby do progresu. To se změnilo až relativně nedávno zavedením režimu Pola-R-CHP, který prokázal prodloužení doby do progresu a snížení rizika relapsu onemocnění, a postupně tak nahrazuje režim R-CHOP u pacientů s vysoce rizikovým DLBCL. Tento režim ovšem nevede k prodloužení celkového přežití pacientů, a nadále tak zůstává otázkou jeho cost-benefit.

V oblasti R/R DLBCL došlo k ještě většímu rozvoji nových léčebných možností. Stále více se uplatňuje imunoterapie – zapojení pacientova vlastního imunitního systému. Jedná se především o terapii pomocí CAR T-cell a bispecifických protilátek, a tato terapie se posouvá do časnějších linií. Optimální načasování a zařazení těchto léčebných možností je ale stále předmětem odborných studií.

V terapii DLBCL dosud vždy převládaly terapeutické přístupy, které jsou použitelné pro všechny podtypy DLBCL, jedná se o terapii „agnostickou“ k molekulárním charakteristikám daného lymfomu. V poslední době se objevují první studie, které primárně cílí na specifické podtypy lymfomu s danými rekurentními molekulárně-genetickými změnami. Limitací uplatnění terapie cílené na specifický podtyp DLBCL je zatím finanční i časová nákladnost genetické typizace, která brání použití cílené terapie v běžné praxi. Do budoucna můžeme ovšem předpokládat, že „personalizovaný“ léčebný přístup může vést k lepšímu přežití zejména u pacientů s vysoce rizikovým DLBCL.