

# Diffúz nagy B-sejtes limfóma autológ transzplantációt követő relapszusának sikeres kezelése rituximab-bendamustin-venetoclax kombinációs kezeléssel

Bicskó Réka Ráhel<sup>@</sup>, Magyar Ferenc, Illés Árpád, Gergely Lajos

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Debrecen

Az autológ őssejt-transzplantáció után visszaeső diffúz nagy B-sejtes limfómás betegek kezelése nagy kihívást jelent. Az újabban alkalmazott kismolekulák, illetve a CAR-T-sejtes terápia ígéretes kezelési lehetőségek, de ezekkel még nincs megfelelő tapasztalat, illetve csak bizonyos betegcsoportban alkalmazhatók. A munkában egy autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció után visszaeső diffúz nagy B-sejtes limfómás beteg sikeres kezelését mutatják be a szerzők rituximab-bendamustin-venetoclax kombinációs indukciós terápiával, amit 1 éves fenntartó venetoclaxkezelés követett. A beteg a kezelést végig jól tolerálta, tartós remisszió alakult ki. Az eset jól példázza, hogy az új kismolekulák alkalmazása nemcsak az indukcióban, hanem fenntartó kezelésként is szóba jöhet egyes betegekben.

**Kulcsszavak:** diffúz nagy B-sejtes limfóma, visszaeső, venetoclax, fenntartó

## Successful treatment of relapsed diffuse large B-cell lymphoma after autologous transplantation with rituximab-bendamustine-venetoclax combination therapy

Treatment of patients with relapse of diffuse large B-cell lymphoma after autologous stem cell transplantation is a major challenge. Recently used small molecules and CAR-T-cell therapy are promising treatment options, but are not always available, and can only be used in certain groups of patients. In this paper the authors demonstrate the successful treatment of a relapsed diffuse large B-cell lymphoma patient after autologous hematopoietic stem cell transplantation with rituximab-bendamustine-venetoclax induction therapy for 6 cycles, followed by 12 months venetoclax maintenance therapy. The patient tolerated the induction and maintenance well, a sustained complete remission was achieved. The case highlights the possible implication of the novel small molecules not only in induction but maintenance treatment as well.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, relapsed, venetoclax, maintenance

(Beérkezett: 2020. november 17.; elfogadva: 2020. november 23.)

### Rövidítések

CAR – chimeric antigen receptor; CT – computer tomográfia; DLBCL – diffúz nagy B-sejtes lymphoma; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; EMK – Egyedi méltányossági kérelem; FDG – fluorodeoxiglükóz; IPI – International Prognostic Index; KMR – komplett metabolikus remisszió; LDH – laktát-dehidrogenáz; NEAK – Nemzeti Egészségbiztosítási

Alapkezelő; OGYI – Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PET – pozitronemissziós tomográfia; PFS – progression-free survival; RB – rituximab-bendamustin; RCHOP – Rituximab, Ciklofoszfamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; RDHAP – Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-BEAM – Rituximab, Carmustin, Etopozid, Cytarabin, Melphalan

<sup>@</sup> *Levelezési cím:* Dr. Bicskó Réka Ráhel, Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.; Tel.: +36-30-1818-375; E-mail: bicskorekaa@gmail.com

A diffúz nagy B-sejtes limfóma kezelésének célja kuratív, az első vonalbeli kezeléssel a betegek kb. 65%-át meg tudjuk gyógyítani. A maradék 35%-ot azonban primer kemorefrakter és visszaeső betegek alkotják, akiknél nagy dózisú kemoterápia és autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció javasolt. A transzplantáció után visszaeső betegek esetében már sokkal nehezebb dolgunk van, hiszen általában ők többvonalas kemoterápiás kezeléseken vannak túl, csökkent csontvelői regenerációs képességgel, gyengült és sérülékeny immunrendszerrel. Ebben az esetben a CAR-T-kezelés jelenthet majd megoldást egyes betegeknél, de a kezelés kapcsán jelentkező szövődmények itt is jelentősek lehetnek, meg kell válogatni, hogy ki alkalmas a kezelésre. Az újabban alkalmazott kismolekulák ígéretes kezelési lehetőségként szolgálnak ezen betegcsoport részére, de a tapasztalatok és az irodalmi adatok csekély száma miatt ennek a betegcsoportnak a kezelése ma még nagy kihívást jelent, különösen akkor, ha kuratív célzatú kezelést akarunk alkalmazni elfogadható toxicitás mellett.

Munkánkban egy lehetséges kezelési metódust szeretnénk bemutatni autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció után visszaeső diffúz nagy B-sejtes limfómás betegünk kapcsán.

Az 1954-ben született férfi anamnézisében benignus prostata hiperplázia miatti urológiai gondozás szerepel. 2016 márciusában rutin hasi ultrahangon a retroperitoneumban egy  $15 \times 5,8$  cm-es homogén lágyrészmassa ábrázolódott, körülötte számos kisebb, 0,5–2,5 cm-ig terjedő nyirokcsomónak imponáló eltérésekkel. Emiatt a retroperitoneumból ultrahangvezérelt biopszia történt, mely diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) centrum germinativum variánsát igazolta, a csontvelői érintettség alapján felmerült follikuláris limfómából való transzformáció lehetősége. Stádiummeghatározó  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT készült, mely alapján IV<sub>x</sub>/A stádiumú volt a betegség, supra- és infradiafragmatikus aktivitással, hasi bulky betegséggel, csontvelő-érintettséggel. Jó általános állapota alapján az ECOG performance státusza 0 volt, míg az IPI-értéke 3-nak adódott (60 év feletti életkor, Ann Arbor IV-es stádium, szérum LDH 253U/L). Kezelését protokoll szerint R-CHOP21 sémával kezdtük, melyből 5 ciklust szövődmenymentesen megkapott. Technikai okok miatt csak az 5. ciklus kezelés után interim PET/CT-vizsgálat történt, mely jelentős morfo-metabolikus regressziót igazolt, de a mesenterialis térfoglalások aktivitása miatt a Deauville-score 4 volt. A jó válasz alapján az R-CHOP21-kezelést folytattuk, 8 ciklust terveztünk. A 6. ciklus után lázas neutropénia alakult ki, empirikusan ceftriaxone- és meropenemkezelés indult, de általános állapota tovább romlott, parciális légzési elégtelenség alakult ki. Mellkas-CT-vizsgálat történt, ami diffúz infiltratív pneumóniát igazolt. Tekintettel az alapbetegségére, a gyulladással járó markerek mintázatára, leginkább atipikus kórokozó merült fel. Átmenetileg gépi lélegeztetésre is szükség volt. Hemokultúra-vizsgálat kórokozót nem mutatott ki, köpettenyésztés *Candida albicans* jelenlétét mutatta szignifikáns csíraszámokban, ami miatt flukonazol-kiegészítés történt.

A kombinált antimikrobás kezelés mellett a gyulladással járó paraméterei jelentős javulást mutattak, az asszisztált gépi lélegeztetést fokozatosan meg lehetett szüntetni, állapota javult, mobilissá vált. A súlyos infekciós szövődmények miatt a soron következő kezelést halasztottuk, de további 2 hét elteltével még mindig neutropeniás volt a beteg, így nem kapott a 6. ciklus után további kezelést. Gyenge általános állapotát és az elhúzódó csontvelői depressziót tekintve nem forszíroztuk a további kezelését, újabb PET/CT-vizsgálatot végeztünk, mely további morfo-metabolikus regressziót írt le (Deauville 3), így a szoros követés mellett döntöttünk. 4 hét elteltével azonban korai relapszus – primer kemorezisztencia – igazolódott. Így mentőkezelés indult R-DHAP protokoll szerint, illetve autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációt terveztünk. A 2. ciklussal egybekötött őssejtgyűjtés történt, egy ülésben összesen  $6,4 \times 10^6$ /testsúlykilogramm CD34+-sejtet sikerült nyernünk. A 3. ciklus R-DHAP-kezelés utáni PET/CT-vizsgálat által igazolt komplett metabolikus remisszióban (Deauville 2) 2017 januárjában R-BEAM kondicionálást követően megtörtént az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációja. A megtapadás a +9. napon történt. A citopénias időszakban ismét lázas neutropénia alakult ki. Kórokozót nem sikerült azonosítani, empirikusan alkalmazott ceftazidime- + amikacinkezelés mellett lázai megszűntek. A transzplantáció utáni +100. napi PET/CT-vizsgálat komplett metabolikus remissziót igazolt. 20 hónap remisszió után infradiafragmatikus relapszus igazolódott. Tekintettel arra, hogy már 2 vonalbeli kemoterápiás kezelésben és autológ transzplantációban is részesült, illetve az elhúzódó neutropeniás epizódokra, rituximab-bendamustin-venetoclax kezelést terveztünk. Ehhez OGYI, és NEAK-EMK-t nyújtottunk be. A rituximabot a szokásos  $375 \text{ mg/m}^2$  dózisban, a bendamustint  $70 \text{ mg/m}^2$  dózisban kapta minden ciklus 1. és 2. napján, a venetoclaxot napi 400 mg-ig titráltuk fel, és folyamatosan alkalmaztuk szünet nélkül. 4 ciklus RB-venetoclax-kezelés után elvégzett PET/CT KMR-t igazolt. Még további 2 ciklus kezelést kapott (összesen 6 ciklus 28 napon), melyek után a kezelés végén végzett PET/CT-felvétel szintén teljes metabolikus remissziót igazolt (Deauville 2). A kezelés jó hatásfoka miatt további 12 hónapig fenntartó venetoclaxterápiában részesült. A venetoclaxkezelést jól tolerálta, normális életvitelt tudott folytatni a fenntartó kezelés alatt. Egy alkalommal zajlott egy otthon kezelhető pneumonia. A venetoclax szedését abbahagyta 2020 májusban, azóta is követjük, tartósan remisszióban van.

Az autológ őssejt-transzplantáció után visszaeső DLBCL-es betegek kezelése nehéz. A megelőző többvonalas kemoterápiás kezeléseket, a transzplantáció előtti kondicionálás, az infekciók, mind a csontvelő és a beteg sérülékenységét fokozzák, ugyanakkor a transzplantáció utáni relapszusok gyakran kiterjedt, agresszív betegség képében jelentkeznek, így nagyon fontos a jól átgondolt, megtervezett terápia. Ma ezen betegek kezelésének megoldása lehet az autológ CAR-T-sejtes kezelés [1]. Noha a kezelés valószínűleg nem lesz minden beteg számára elérhető,

mivel ahhoz szükséges a beteg és a csontvelő megfelelő állapota. A polatumab-vedotin ígéretes gyógyszer alkalmazása sok esetben járhat megfelelő klinikai eredménnyel [2]. Ugyancsak biztató eredmények vannak a tafasitamab alkalmazásával bendamustinnal kombinálva [3]. Amikor betegünk kezelését választottuk, ezek a terápiás lehetőségek még nem voltak elérhetőek, illetve a tafasitamabvizsgálatban nem kívánt részt venni. Betegünk esetében az R-CHOP-kezelés jó tumortömeg-regressziót ért el első vonalban. Az interim PET/CT-vizsgálatot minden esetben az 5. ciklus előtti napon végezzük, mert a korábban végzett PET/CT DLBCL esetében nem értelmezhető megfelelően. Az ekkor elvégzett PET/CT nagyon jól jelzi a kedvező prognózist, ugyanakkor a még pozitív PET/CT nem minden esetben jelez terápiás kudarcot. Esetünkben technikai okok miatt nem tudtuk az optimális időpontban elvégezni a vizsgálatot, csak a 6. ciklus előtt. Ez igen jó reagálást, nagyon jelentős tumortömeg-regressziót igazolt, így a terápiás tervünk 8 teljes ciklus R-CHOP alkalmazása volt. Ugyanakkor a 6. ciklust követő nagyon súlyos infekciós szövődmény miatt úgy döntöttünk, hogy nem kap több kezelési ciklust a beteg. Az ekkor elvégzett PET/CT már remissziót igazolt. Azonban mivel a Deauville 3 érték volt, szoros követést tartottunk indokoltnak. Négy héttel később a klinikum és képpalkotó vizsgálat ismét progressziót igazolt, így mindenképpen salvage-kezelés és autológ transzplantáció volt a terápiás terv. A centrum germinativum DLBCL altípusban hatásosabb R-DHAP salvage 3 ciklusával elértük a komplett remissziót, és sikeresen megtörtént a transzplantáció, mely után 20 hónapig remisszióban volt a beteg. A kezelés választásakor a korábban zajló majdnem fatális infekció miatt már az autológ transzplantáció is rendkívül nagy kockázat vállalását jelentette. A transzplantációt követő relapszus esetén olyan kezelést próbáltunk alkalmazni, mely elfogadható toxicitással és mellékhatásprofilal jár. Figyelembe vettük, hogy esetünkben centrum germinativum DLBCL volt a szövettani diagnózis. Ezen altípusban a bcl-6 és bcl-2 permanens expressziója nagyon fontos a kóros B-sejtek folyamatos proliferációjában. Ezek gátlása additív lehetőség a kemoterápiás kezeléssel alkalmazva. Már a terápia választásakor nem titkolt szándék volt fenntartó kezelés alkalmazása is. Mindenképpen kismolekula alkalmazása volt a cél, és a venetoclax alkalmazásával már voltak kedvező eredmények. A kezelést viszonylag jól tolerálták a limfómás betegek monoterápiában [4]. Egy közleményben találtunk hivatkozást a venetoclax-rituximab-bendamustin kezeléstről, melyet venetoclax fenntartó kezelés követett. A publikációban 60 betegből 22 esetben volt diffúz nagy B-sejtes limfóma és az eredmények ebben a csoportban elfogadhatóak voltak, vállalható toxicitás mellett. A betegek 33%-a komplett remisszióba került, és további 10% parciális remisszió volt

[5]. A vizsgálatban 3 karban voltak a betegek, keresték a venetoclax alkalmazásának optimális idejét és dózist. A dózistitrálás 1200 mg-ig történt, és nem voltak jelentős mellékhatások. Esetünkben a 400 mg-os venetoclaxdózist alkalmaztuk folyamatosan a vizsgálat C karja szerinti protokoll alapján. Az első ciklusban a venetoclaxdózis feltitrálását végeztük 50 mg-mal kezdve 400 mg-ig. A kezelés során a venetoclaxot folyamatosan adagoltuk, szünet nélkül. Betegünkben sikerrel alkalmaztuk ezt az indukciós kezelést 6 ciklusban, nem jelentkeztek lényeges mellékhatások, majd a remisszió elérése után további 12 hónap folyamatos venetoclaxkezelés mellett a beteg jól volt, normális életvitelt tudott folytatni. Jelenleg már 6 hónapja nem szedi a venetoclaxot, és tartósan remisszióban van. Ez rendkívül biztató adat, hiszen a közölt betegek esetén a medián PFS 10,7 hónap volt [5]. Esetünk jól példázza, hogy néha milyen hatásos tud lenni egy megfelelően megválasztott kezelés a beteg számára. A kismolekulák alkalmazása lehetőséget ad arra, hogy indukciós kezelést követően tudjunk fenntartó terápiát is alkalmazni. Ez fontos szempont, hiszen ma még nincs általánosságban elterjedve a DLBCL kezelésében az indukciót követő fenntartó kezelés, csak a tafasitamabvizsgálatban volt alkalmazva [3].

*Nyilatkozat:* A kézirat más folyóiratban korábban nem jelent meg és beküldésre sem került. A levelező szerző elolvasta a szerzői útmutatót.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincs a közleményhez kapcsolódó közvetlen érdekltségük.

*Anyagi támogatás:* A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

*Szerzői munkamegosztás:* B.R.R., G.L., M.F. a kézirat elkészítése. I.Á. a kézirat javítása és véleményezése. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

## Irodalom

- [1] Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, et al.: Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR-T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv.* 2020; 4: 4669–4678.
- [2] Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al.: Polatumabvedotin or pinatumabvedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol.* 2019; 6: 254–265.
- [3] Salles G, Duell J, González Barca E, et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 978–988.
- [4] Hughes ME, Landsburg DJ, Rubin DJ, et al.: Treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma with venetoclax: A single-center evaluation of off-label use. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19: 791–798.
- [5] de Vos S, Swinnen LJ, Wang D, et al.: Venetoclax, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory NHL: a phase Ib dose-finding study. *Ann Oncol* 2018; 29: 1932–1938.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)