

# Folikulární lymfom – proměna léčebného paradigmatu směrem k chemo-free přístupům

## Follicular lymphoma – current perspective on treatment with emphasis on chemo-free strategies

Procházka V.<sup>1</sup>, Steinerová K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup> Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

**SOUHRN:** Léčba folikulárního lymfomu (FL) se v posledních letech významně mění směrem k biologicky cíleným, *chemo-free* přístupům. U pacientů s nízkou nádorovou náloží zůstává standardem sledování („*watch-and-wait*“) nebo monoterapie rituximabem, zatímco symptomatické onemocnění vyžaduje immunochemoterapii (nejčastěji bendamustin-rituximab, R-CHOP, obinutuzumab-bendamustin, BG). U nemocných s relabovaným onemocněním se uplatňují režimy založené na protilátkách (rituximab-lenalidomid – R<sup>2</sup>, tafasitamab-R<sup>2</sup>), malé molekuly (zanubrutinib-obinutuzumab) a epigenetická léčba (tazemetostat). Nové, na T-lymfocytech založené terapie – bispecifické protilátky (mosunetuzumab, epcoritamab, a CAR-T buňky (axi-cel, tisa-cel, liso-cel) – dosahují léčebných úspěchů i u vysoce předléčených nemocných. Moderní monitorovací metody, zejména PET/CT a ctDNA, umožňují přesnější hodnocení léčebné odpovědi a otevírají cestu k individualizované terapii. Trendem je časově omezená, méně toxická léčba s cílem dosažení dlouhodobé remise („funkčního vyléčení“) při zachování kvality života.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** folikulární lymfom – immunochemoterapie – bispecifické protilátky – buněčná terapie – funkční vyléčení

**SUMMARY:** Treatment of follicular lymphoma (FL) is shifting from traditional chemoimmunotherapy to biologically driven chemo-free strategies. Patients with low tumor burden are managed with a watch-and-wait approach or rituximab monotherapy, while symptomatic disease requires immunochemotherapy (commonly bendamustine-rituximab, R-CHOP, or bendamustine-obinutuzumab, BG). The rituximab-lenalidomide (R<sup>2</sup>) combination provides an effective, time-limited chemo-free option. In relapsed/refractory FL, tafasitamab-R<sup>2</sup>, zanubrutinib-obinutuzumab, and the EZH2 inhibitor tazemetostat are established options. Emerging immunotherapies – bispecific antibodies (mosunetuzumab, epcoritamab,) and CAR-T cells (axi-cel, tisa-cel, liso-cel) – achieve deep and durable remissions even in heavily pretreated patients. Advanced response monitoring using PET/CT and circulating tumor DNA (ctDNA) enables more precise evaluation and personalized treatment.

**KEY WORDS:** follicular lymphoma – immunochemotherapy – bispecific antibodies – cellular therapy – functional cure

### ÚVOD

Folikulární lymfom (FL) je nejčastějším indolentním non-Hodgkinovým lymfomem, představujícím přibližně 20–30 % všech případů. Většina nemocných (85–90 %) je diagnostikována v pokročilém stádiu, kdy je nutná systémová terapie při výskytu symptomů velké nádorové masy dle GELF kritérií. Ačkoli se onemocnění vyznačuje indolent-

ním průběhem a velmi dobrou odpovědí na léčbu, s mediánem celkového přežití (*overall survival* – OS) často přesahujícím 20 let přetrvává riziko opakovaných relapsů. Klinický průběh FL je mimořádně heterogenní – část pacientů prožívá dlouhá období remise mezi jednotlivými liniemi terapie, zatímco jiní mají časný relapsy nebo refrakterní průběh, který významně zkracuje OS [1]. Při-

bližně jedna třetina pacientů vyžaduje během života pouze jednu linii léčby, zatímco až 20 % nemocných má nepříznivou prognózu po selhání první linie s rychlou progresí nebo rezistencí, což může zkrátit očekávané přežití na méně než 5 let od diagnózy. Tento fenotyp je typicky spojen s časným relapsem do 24 měsíců od zahájení léčby (POD24) a často koreluje s histologickou trans-

formací (HT) do agresivního lymfomu. Podobné zhoršení prognózy je zaznamenáno i u nemocných s opakovanými relapsy, kde medián OS od druhého relapsu činí přibližně 68 měsíců [2,3].

Vzhledem k těmto rozdílným průběhům je hlavním cílem léčby FL dosažení co nejlepší kontroly onemocnění s úmyslem zvrátit nepříznivou prognózu vysoce rizikových pacientů a současně minimalizovat dlouhodobé komplikace, především infekce a sekundární malignity, které mohou negativně ovlivnit přežití u nízkorizikové populace. Dosud používané prognostické modely – FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfom), FLIPI2 a PRIMA-PI (prognostický index PRIMA) – nedokážou přesně stratifikovat pacienty při diagnóze a tím komplikují individualizaci léčby podle rizikového profilu, což naopak slibují nové možnosti molekulárně biologických metod [4].

Po mnoho let tvořila základ léčby chemoterapie, především režimy založené na antracyclinech či bendamustinu, obvykle v kombinaci s anti-CD20 monoklonální protilátkou u symptomatických pacientů s vysokou nádorovou náloží. Imunochemoterapie v první linii zajišťuje excelentní kontrolu onemocnění – kompletní remise dosahuje přibližně 80 % nemocných a medián doby bez progresu (*progression-free survival* – PFS) přesahuje 8 let, i když menší část pacientů relabuje časné. Volba typu chemoterapie může ovlivnit riziko HT; některé práce naznačují, že režimy na bázi rituximabu toto riziko snižují [5]. Naproti tomu u nových *chemo-free* přístupů nebylo riziko transformace dosud dostatečně analyzováno [6].

Tento text se zaměřuje na *chemo-free* terapie folikulárního lymfomu, počínaje první linií a pokračuje druhou a dalšími liniemi léčby. Zdůrazňuje jejich potenciál změnit terapeutické paradigma a zlepšit výsledky léčby pacientů.

## TERAPIE 1. LINIE

U asymptomatických nemocných s nízkou nádorovou náloží je doporučen postup „*watch and wait*“ (W&W), protože

značná část pacientů zůstává bez nutnosti léčby po mnoho let a celkové přežití se neliší od nemocných léčených časné [7]. Pro pacienty, kteří preferují aktivní přístup, je možností monoterapie rituximabem, která oddaluje zahájení systémové terapie a zlepšuje kvalitu života, aniž by zlepšovala OS [8]. U lokalizovaných forem (stádium I–II) je kurativně míněná radioterapie (ISRT) standardem s vynikající lokální kontrolou a minimální pozdní toxicitou [9]. U pokročilého a symptomatického onemocnění je léčba založena na imunochemoterapii. Režim bendamustin + rituximab (BR) poskytuje delší PFS než R-CHOP (rituximab-cyklofosfamid-doxorubicin-vinkristin-prednison) nebo R-COP (rituximab-cyklofosfamid-vinkristin-prednison) a je dobře tolerován, i když s rizikem protražované lymfopenie. Režimy s obinutuzumabem (G-CHOP, G-COP, BG) dosáhly v klinické studii GALLIUM delšího PFS oproti rituximabovým protějškům, především u mladších a fit pacientů, avšak bez rozdílu v OS [10,11]. V případě starších nemocných je stále dobrou volbou terapie bez antracyklinů: R-COP nebo G-COP, případně následovaná udržovací imunoterapií (R/G). U nemocných s podezřením na transformaci zůstává vhodnou volbou R-CHOP nebo G-CHOP. *Chemo-free* přístup představuje kombinace rituximabu a lenalidomidu (R<sup>2</sup>), která ve studii RELEVANCE prokázala srovnatelnou (non-inferiorní) účinnost s chemoimunoterapií, ale jiný profil toxicity [12]. Udržovací terapie rituximabem po dobu 2 let po dosažení odpovědi významně prodlužuje PFS, a to až o šest let, jak ukázala studie PRIMA. Benefit udržovací imunoterapie na OS prokázán nebyl [13]. Rozhodnutí o jejím použití tak má být individualizované podle tolerance a infekčního rizika.

## RELABOVANÉ A REFRAKTERNÍ ONEMOCNĚNÍ – TERAPIE 2. LINIE

Při každém relapsu je vhodné znovu zhodnotit klinický stav, provést *staging*

vč. vyšetření pozitronovou emisní tomografií a počítačovou tomografií (PET/CT) a při podezření na transformaci doplnit rebiopsii metabolicky neaktivnějšího ložiska. Asymptomatické nemocné lze krátkodobě sledovat do splnění standardních indikačních kritérií. U symptomatických nemocných je volba 2. linie individualizována podle předchozí terapie a doby do relapsu (POD24 versus pozdější relaps), chemosenzitivity, věku a křehkosti, přítomnosti komorbidit a plánů na následné podání T-buněčné terapie. U fit nemocných s chemosenzitivní chorobou je standardem záchranná (*salvage*) chemoimunoterapie s následnou autologní transplantací (*autologous stem-cell transplant*; ASCT). Volí se obvykle režimy R-ICE (rituximab-ifosfamid-karboplatina-etoposid), R-DHAP (rituximab-dexamethason-vysokodávkovaný cytarabin-cisplatina), R-ESHAP (rituximab-etoposid-methylprednison-solon-vysokodávkovaný cytarabin-cisplatina), R-GDP (rituximab-gemcitabin-dexamethason-cisplatina); účelem je dosažení hluboké odpovědi a následná konsolidace ASCT, která prodlužuje dobu do další léčby zejména u časných relapsů [14]. Pokud je nemocný pro ASCT nevhodný nebo má kontraindikace k vysokodávkované chemoterapii, je možné zvolit chemoimunoterapii odlišnou od 1. linie (např. R-CHOP po předchozím BR, nebo naopak R-bendamustin po R-CHOP/R-COP), případně časově omezenou *chemo-free* terapii režimem rituximab-lenalidomid [15]. U rituximab-refrakterních pacientů má své místo kombinace bendamustin + obinutuzumab, která překonává rezistenci na anti-CD20 typu I. U nemocných bez známek transformace a bez kontraindikace lenalidomidu je preferována *chemo-free* strategie R<sup>2</sup> (rituximab + lenalidomid) pro prokázanou účinnost, možnost ambulantního podání a zachování kvality života; u vybraných nemocných lze výhodu dále zvýraznit přidáním tafasitamabu (tafa-R<sup>2</sup>) s cílem prohloubit a prodloužit léčebnou odpověď. Data ze studie inMIND prokazují významný

efekt režimu tafa-R<sup>2</sup> na prodloužení PFS ve srovnání s režimem R<sup>2</sup> (HR 0,41; p < 0,001), a to ve skupině nemocných s časným (POD24) i ve skupině s pozd-

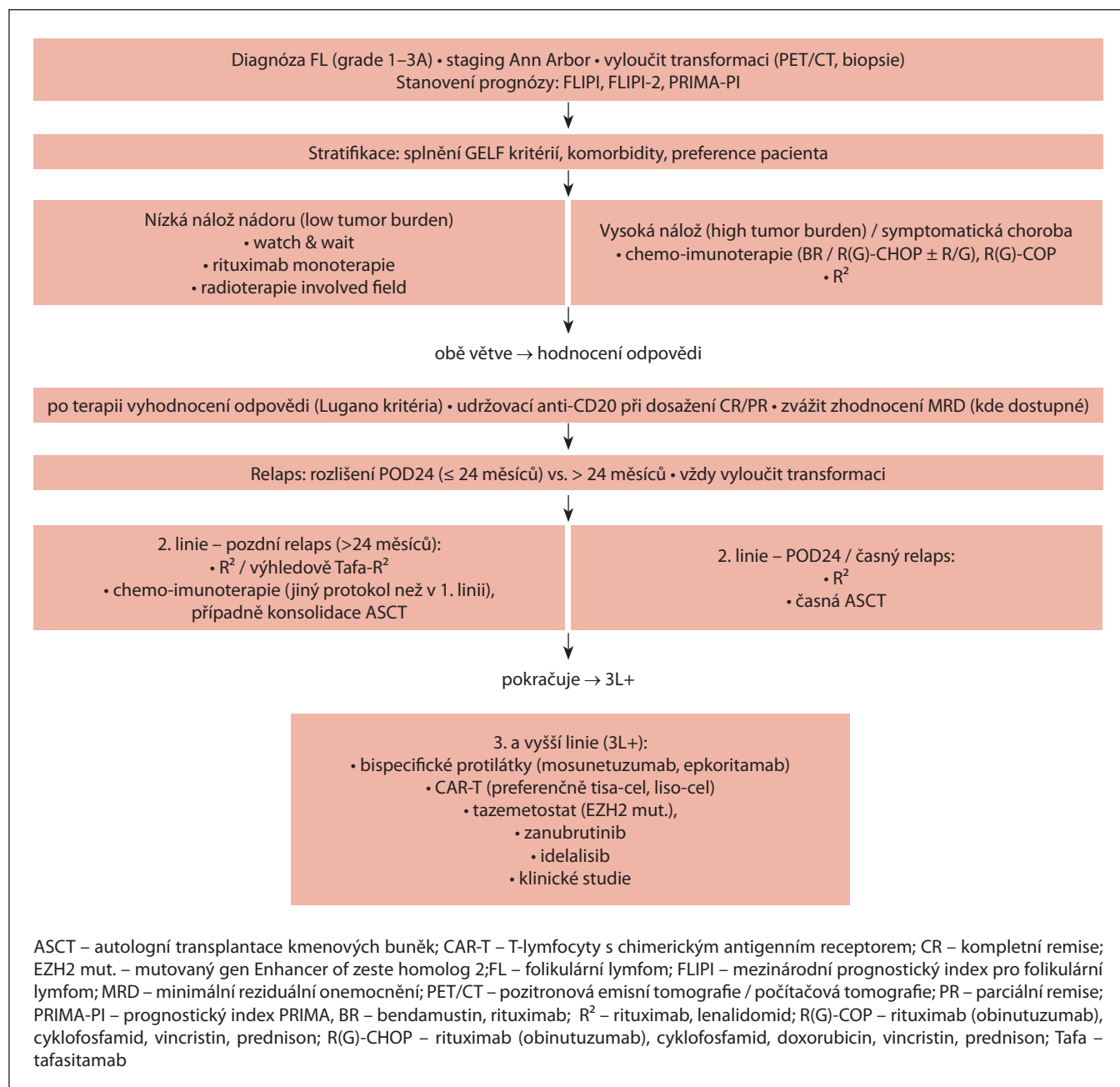
ním relapsem [16]. Tafasitamab zatím není v ČR v této indikaci dostupný. Po dosažení parciální či kompletní remise lze u části nemocných zvažovat udržo-

vací anti-CD20 (rituximab na 2 roky; obinutuzumab u R-refrakterních po indukci bendamustine-obinutuzumab), pokud očekávaný přínos v prodloužení PFS

**Tab. 1. Přehled schválených chemo-free režimů pro relabovaný/refrakterní folikulární lymfom (FL) ve 2. linii.**

Režim	Linie léčby	Studie	Počet pacientů	ORR (%)	CR (%)	mPFS (měsíce)
rituximab + lenalidomid	2L+	AUGMENT, fáze III	358	78	34	27,6
tafasitamab + R <sup>2</sup>	2L+	inMIND, fáze III	548	83,5	49,4	22,4

2L+ – druhá a vyšší linie léčby; CR – kompletní remise; mPFS – medián přežití bez progresce; ORR – podíl celkových odpovědí



**Fig. 1. Algoritmus léčby folikulárního lymfomu.**

převáží infekční rizika [17,18]. Přehled schválených chemo-free režimů je uveden v tab. 1.

## RELABOVANÉ A REFRAKTERNÍ ONEMOCNĚNÍ – TERAPIE 3. A DALŠÍ LINIE

### CAR-T lymfocyty

K dnešnímu dni existují v ČR tři autologní anti-CD19 CAR-T produkty dostupné pro léčbu relabovaného FL, registrované na základě studií fáze II: axicabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel) a lisocabtagene maraleucel (liso-cel). Studie ZUMA-5 testovala podání axi-celu po  $\geq 2$  liniích terapie. V celkem 127členné kohortě dosáhl medián doby od leukaferézy k dodání produktu 17 dní. Procento celkových odpovědí dosáhlo 94 % a kompletních remisí (CR) 79 %; dosažení léčebné odpovědi nebylo ovlivněno statusem POD24, nicméně CR byla u POD24 o  $\sim 11$  % nižší. Celkem 62 % nemocných, kteří dosáhli CR, v ní setrvali i po 36 měsících od léčby, přičemž 36měsíční PFS dosáhl 54 %. Pozdní cytopenie ( $\geq$  den 30) stupně  $\geq 3$  se vyskytly u 33 % nemocných (nejčastěji neutropenie, ve 27 % případů). Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) jakéhokoli stupně 78 % (stupeň  $\geq 3$ : 6 %); tocilizumab byl použit u 50 % nemocných, kortikosteroidy 18 % a vazopresory u 5 % pacientů. Neurologické nežádoucí účinky se vyskytly u 56 % pacientů (stupeň  $\geq 3$ : 15 %). Infekce stupně  $\geq 3$  u 15 %; substituci imunoglobulinů vyžadovalo 27 % pacientů. Z 32 hlášených úmrtí po infuzi axi-cel bylo 10 způsobeno progresí FL, 10 infekcí a 5 jinou malignitou [19]. Preparát tisa-cel (studie ELARA) byl aplikován v obdobné populaci (po  $\geq 2$  liniích,  $n = 98$  nemocných) s mediánem doby od začátku výroby do uvolnění produktu 24 dní a od zařazení do infuze 46 dní. Míra celkových odpovědí dosáhla 86 % a CR 69 %; přičemž CR dosáhlo významně méně nemocných s POD24 bez pozdního relapsu vs. s pozdním relapsem (59 vs. 85 %). Při mediánu sledování 29 měsíců dosáhl 24měsíční pře-

žití bez progresse, míru trvání odpovědi a celkové přežití 57,4 %, 66,4 % a 87,7 % nemocných. Léčba byla komplikována rozvojem CRS u 49 % (vše stupeň 1–2); neurologickými příhodami u 37 % (stupeň  $\geq 3$ : 3 %); *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) 4 % (stupeň  $\geq 3$ : 1 %). Profylaktická substituce Ig byla podána 33 pacientům (34 %). Infekce stupně  $\geq 3$  se vyskytly v 9 % případů. Všech 13 úmrtí nastalo  $> 30$  dní po infuzi (7 progresí FL, 2 jiné malignity, po 1 případě hemofagocytární lymfohistiocytózy, suspektní progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), komplikace po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a pneumonie) [20].

Produkt liso-cel (TRANSCEND FL) byl testován ve studii zahrnující 3L+ (3. a vyšší linie léčby) R/R (relabující/refrakterní) FL a samostatnou vysoce rizikovou 2L kohortu (biopsticky potvrzené R/R FL s POD24  $\leq 6$  měsíců od diagnózy nebo s vysokou nádorovou náloží dle GELF). V 3L+ dosáhl liso-cel celkovou odpověď (ORR) 97 % a CR 94 %, a to obdobně u nemocných s/bez události POD24. Po mediánu sledování 18,9 měsíce byla 12měsíční PFS 81 %. Ve vysoce rizikové 2L kohortě ( $n = 25$ ) byly ORR/CR shodně 96 % a 12měsíční PFS 91 % (medián sledování 18,1 měsíce). V souboru 130 hodnotitelných pacientů bylo CRS u 58 % (stupeň  $\geq 3$ : 1 %) a neurologické příhody u 15 % (stupeň  $\geq 3$ : 2 %); infekce stupně  $\geq 3$  u 5 %. Celkově bylo registrováno 12 úmrtí: 4 progresse lymfomu, 2 akutní myeloidní leukémie, 2 COVID-19 a po jednom případě syndromu aktivace makrofágů, PML, srdeční selhání a *erythema multiforme* [21].

V souhrnu potvrzují výsledky registračních studií CAR-T lymfocytů velmi vysoké míry odpovědi se setrvalými kompletními remisemi napříč rizikovými podskupinami, při odlišných profilech včasné toxicity (CRS/ICANS) a pozdních komplikací (prolongované cytopenie, infekce, hypogamaglobulinémie). Výběr kandidátů a načasování vůči jiným modalitám (bispecifickým protilátkám) má

zohlednit průběh nemoci, vzdálenost léčebného centra a nedávnou expozici bendamustinu, která může snížit výtěžnost a kvalitu produktu.

### Bispecifické protilátky

Bispecifické protilátky (BsAb) neboli *T-cell engagers* jsou IgG-založené konstrukty s dvojí specificitou (typicky anti-CD3  $\times$  anti-CD20), které přemostují T-lymfocyt a nádorovou B buňku a indukují cytotoxickou odpověď. V České republice jsou dostupné 2 preparáty: mosunetuzumab a ekoritamab. Mosunetuzumab, první zástupce schválený pro relabovaný FL po  $\geq 2$  liniích terapie, využívá jednu Fab doménu sdílenou s rituximabem (CD20) a druhou pro vazbu na CD3; jeho Fc je „umlčen“, aby se zabránilo nechtěné eliminaci aktivovaných T-buněk. Imunitní děje jsou komplexní a zahrnují aktivaci jak CD4+, tak CD8+ subsetů a modulaci imunosupresivního mikroprostředí. Mosunetuzumab je podáván intravenózně, s fixní dobou aplikace dle léčebné odpovědi hodnocené po 8. cyklu léčby (ukončení po 8. cyklu u nemocných v CR, 17 cyklů u pacientů v PR/SD po 8 cyklech léčby). Na základě aktualizovaných dat registrační studie ( $n = 90$  nemocných) dosáhla míra kompletní odpovědi 60 % a celková míra odpovědi 77,8 %. Z celkem 54 pacientů s kompletní remisí zůstalo 49 v CR na konci léčby, přičemž medián trvání kompletní remise nebyl dosažen. Odhadované 36měsíční celkové přežití bylo 82,4 %; medián přežití bez progresse byl 24,0 měsíce. Medián doby do obnovení CD19+ B-lymfocytů byl 18,4 měsíce po 8 cyklech léčby mosunetuzumabem. CRS jakéhokoli stupně byl pozorován u 44 % nemocných (stupeň  $\geq 3$ :  $\sim 2$  %), ICANS vzácný (st. 1–2) [22].

Další možností léčby BsAb je podání preparátu ekoritamab (s.c., aplikace do progresse). Podává se v 28denních cyklech se *step-up* v C1 (1. cyklu), dále týdně (C2–C3), a 2 týdny (C4–C9) a à 4 týdny od C10. V registrační studii u 128 pacientů dosáhl ORR 82 % a CR 63 %; medián PFS 15,4 měsíce, medián (trvání kompletní

**Tab. 2. Přehled schválených chemo-free režimů ve 3. a dalších liniích.**

Režim	Linie léčby	Studie	Počet pacientů	ORR (%)	CR (%)	mPFS (měsíce)
zanubrutinib + obinutuzumab	3L+	ROSEWOOD, fáze II	217	69	39	28
tazemetostat (EZH2 mut)	3L+	NCT01897571, fáze II	45	69	13	13,8
tazemetostat (EZH2 wt)	3L+	NCT01897571, fáze II	54	35	4	11,1
mosunetuzumab	3L+	GO29781, fáze II	90	80	60	24
epcoritamab	3L+	EPCORE NHL-1, fáze II	128	82	63	15,4
axi-cel*	4L+	ZUMA-5, fáze II	127	94	79	40,2
tisa-cel*	3L+	ELARA, fáze II	97	86	68	53,3
liso-cel*	3L+	TRANSCEND FL, fáze II	130	97	94	NR

\*označuje hrazené indikace léčiv k 3. 12. 2025

3, 4L+ – třetí, čtvrtá a vyšší linie léčby; CR – kompletní remise; mPFS – medián přežití bez progresce; ORR – podíl celkových odpovědí

remise, Duration of complete response; DOCR) nebyl dosažen při mediánu sledování 17,4 měsíce. Výskyt CRS (st.  $\geq$  3: 2 %) a ICANS byl 65 %, resp. 6 %; optimalizace premedikace (nízkodávkovaný dexamethason v C1) vedla v další kohortě k vymizení ICANS [23]. V současnosti BsAb ve 3L+ vykazují podobné procento léčebných odpovědí. Pro rozhodování jsou důležité: časová zátěž pacienta (častější aplikace u epcoritamabu vs. pevně daná délka u mosunetuzumabu) a dlouhodobé infekční riziko při neomezené délce léčby (epcoritamab) oproti časově omezené terapii (mosunetuzumab). Předběžná data naznačují možnost opakované léčby (*re-treatment*) BsAb u části nemocných [24].

Závěrem lze konstatovat, že léčby jak BsAb, tak CAR-T lymfocyty dosahují vysokého podílu léčebných odpovědí (ORR ~80–97 %, CR ~60–94 %), přičemž CAR-T mají tendenci navodit hlubší a delší remise, zejména u vysoce rizikových fenotypů (POD24, vysoká nádorová nálož). Za tuto „intenzitu“ však platíme vyšší časovou toxicitou (CRS/ICANS), rizikem prolongovaných cytopenií, infekcí a hypogamaglobulinémií a také logistickou náročností centralizované péče a zpožděním daným výrobou produktu. Naproti tomu BsAb představují „off-the-shelf“ strategii s možností ambulantního podání, nižší incidencí těžkého CRS/ICANS, ale i kontinuálních re-

žimů (např. epcoritamab) s potenciálně delším obdobím imunosuprese a kumulativního infekčního rizika oproti časově omezeným schématům (mosunetuzumab). Volba mezi BsAb a CAR-T by měla vycházet z aktivity choroby, biologického rizika (POD24, transformace), věku a křehkosti pacienta, předchozí expozice (zejména bendamustinu), dostupnosti centra a preferencí nemocného – přičemž u mladších, fit nemocných s agresivním průběhem upřednostňujeme CAR-T, zatímco u starších či polymorbidních pacientů s pozdním relapsem dává větší smysl léčba bispecifiky.

#### Malé molekuly

Atraktivním konceptem terapie předléčených nemocných je využití cílené terapie pomocí malých molekul působících jako blokátory BTK signalizace (zanubrutinib) nebo epigenetickými mechanismy (tazemetostat).

Kombinace zanubrutinibu s obinutuzumabem (studie ROSEWOOD) zlepšila procento odpovědí oproti samotnému obinutuzumabu (69 vs. 46 %), zvýšila podíl kompletních remisí (39 vs. 19 %) a prodloužila medián PFS (28,0 vs. 10,4 měsíce), a to při zvládnutelné toxicitě bez výrazného nárůstu rizika fibrilace síní či závažného krvácení [25].

Jednoramenná studie fáze II s tazemetostatem ukázala klinicky význam-

nou aktivitu zejména u *Enhancer of zeste homolog 2* (EZH2)-mutované kohorty (ORR 69 %), ale odpovědi byly patrné i u *EZH2-wild-type* nemocných (ORR 35 %); medián PFS činil 13,8 vs. 11,1 měsíce (EZH2<sup>mut</sup> vs. EZH2WT). Doba trvání odpovědi (DOR) byla podobná v obou kohortách (medián DOR ~11–13 měsíců) a léčba byla dobře tolerována, s jen vzácně se vyskytujícími projevy významné hematologické toxicity (*grade 3* a více) [26]. Zajímavé je vysvětlení účinnosti tazemetostatu u nemocných bez EZH2-mutace, EZH2 (jako součást *polycomb repressive complex* [PRC2]) v B-buňkách germinálního centra fyziologicky tlumí geny diferenciací (*interferon regulatory complex 4* [IRF4], *PR domain zinc finger protein 1* [PRDM1]). U lymfomu se tento represivní program „překlopí“ do trvalého onkogenního stavu – vč. situací, kde EZH2 není mutován, ale je součástí širší sítě epigenetických poruch (*histone-lysine N-methyltransferase 2D*; KMT2D, *CREB-binding protein*; CREBBP, H1 histony, DNA hypermetylace PRC2 cílových genů jako *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*; CDKN2A). Lymfom je epigeneticky závislý na PRC2/EZH2 aktivitě, takže inhibice katalytické podjednotky EZH2 může být účinná i bez *driver* mutace EZH2 [27].

Tyto výsledky podporují personalizaci léčby R/R FL: volbu kombinace zanubrutinib-obinutuzumab u nemocných vy-

žadujících rychlou a hlubokou odpověď a zvažování tazemetostatu zvláště při přítomné EZH2 mutaci nebo potřebě perorální, dobře tolerované terapie. Přehled schválených *chemo-free* režimů ve 3. a dalších liniích je uveden v tab. 2.

## VYUŽITÍ MODERNÍCH METOD K INDIVIDUALIZACI LÉČBY

Historicky byla snaha detekovat minimální reziduální chorobu (*minimal residual disease* – MRD) pomocí PCR průkazu translokace imunoglobulinového těžkého řetězce s *B-cell lymphoma 2* (BCL2) [t(14;18)], avšak tato metoda je limitována nepřítomností translokace či nestandardními zlomovými místy a technickou náročností; pokusy řídit terapii na tomto podkladě měly omezený dopad a zdůraznily potřebu citlivějších a specifitějších nástrojů pro měření MRD. Ve studii FOLL12 nebyla strategie odpovědi řízené léčby (kombinující PET/CT na konci léčby a stanovení MRD) non-inferiorní vůči plošné udržovací léčbě rituximabem; mimo jiné i proto, že PCR na BCL2-IGH je použitelná jen asi u 60 % FL případů [28]. Novější přístupy využívají analýzu cirkulujících nádorových buněk a zejména cirkulující nádorové DNA (ctDNA) se sekvenčními metodami s vysokou hloubkou čtení (např. CAPP-Seq, PhasED-Seq), které posouvají analytickou senzitivitu MRD až k řádu  $10^6$ . Bazální hladina ctDNA i její dynamika byly opakovaně spojeny s rizikem časně progresu a s odpovědí na léčbu; pozitivní detekce ctDNA po ukončení chemoimunoterapie koreluje s kratším PFS a kombinace ctDNA s PET/CT může lépe identifikovat nemocné s vysokým rizikem časně progresu (POD24). Probíhající studie testují odpovědi řízené strategie na základě ctDNA (deeskalace či eskalace v 1. linii), které by v budoucnu mohly zpřesnit volbu intenzity. Např. exploratorní analýza nemocných s FL a DLBCL léčených odronextamabem (bispecifická protilátka CD20×CD3) hodnotila prognostický význam eradikace minimální reziduální choroby (MRD) mě-

řené z cirkulující nádorové DNA (ctDNA). Nedetekovatelná ctDNA v C4D15 souvisela s delším přežitím bez progresu v obou kohortách; kombinace nedetekovatelné ctDNA a kompletní odpovědi na PET/CT v C4D15 dále prodlužovala PFS. U většiny pacientů s následnou progresí byla v C4D15 ctDNA detekovatelná (u FL 15 z 19; DLBCL 28 z 35 nemocných) [29].

Do praxe může ctDNA vstoupit i u časově omezených imunoterapií (např. BsAb), kde by mohla pomoci rozhodnout o bezpečném ukončení terapie a minimalizaci infekčního rizika; obdobně v dispenzarizaci může ctDNA nahradit rutinní zobrazování, které zvyšuje radiační zátěž [30].

Stran přínosu funkčních zobrazovacích metod zůstává standardem vyšetření PET/CT na konci léčby (*End-Of-Treatment* – EOI) s pomocí stanovení Deauville skóre [31]. Aktuálně publikovaná analýza studie FOLL12 testovala význam průběžného (*interim*) iPET, přičemž pětileté přežití bez progresu (PFS) bylo 70 % u iPET-negativních (D1–3) a 34 % u iPET-pozitivních případů (D4–5). V multivariační analýze bylo pozitivní iPET nezávislým negativním prognostickým faktorem pro relaps, progresi a anebo úmrtí. Při kombinaci iPET a EOI-PET bylo tříleté PFS 78 % u pacientů s negativním iPET i EOI-PET, s nižším rizikem progresu oproti dvojité pozitivní iPET/EOI-PET. Pětileté celkové přežití bylo 96 % u iPET-negativních a 85 % u DS 4–5. Výsledky tak potvrzují, že iPET je u pacientů s FL, léčených standardní imunochemoterapií, silným prognostickým faktorem [32].

Závěrem lze konstatovat, že klasická PCR BCL2-IGH má omezenou použitelnost (zejména pro omezený záchyt cílů), naproti tomu přesnější stratifikaci přináší MRD z ctDNA, zejména v kombinaci s PET/CT (vč. identifikace nemocných v riziku POD24). Interim PET a stanovení PET na konci léčby zůstává zásadní, iPET je silný nezávislý prognostický faktor progresu. Volná nádorová DNA má potenciál řídit intenzitu a délku moderních (časově omezených) imunoterapií

a omezit potřebu rutinního zobrazování. Kombinace funkčního zobrazení a stanovení MRD během terapie tak má potenciál sloužit jako robustní nástroj pro řízení (*tailoring*) terapie, nicméně zatím jde o experimentální postup nezakotvený v léčebných doporučeních.

## BUDOUCNOST TERAPIE FOLIKULÁRNÍHO LYMFOMU

V současnosti se u relabovaného/refrakterního folikulárního lymfomu rýsuje „nová generace“ *chemo-free* studií fáze III, které staví na režimu R<sup>2</sup> jako na standardním kontrolním rameni a testují k němu přidání různých cílených/imunitních léčiv – od bispecifických protilátek (epcoritamab v EPCORE FL-1, odronextamab v OLYMPIA-5, mosunetuzumab v CELESTIMO) přes epigenetickou léčbu (tazemetostat v SYMPHONY-1) až po kombinace s BTK inhibitorem zanubrutinib v MAHOGANY. Prvotní výsledky naznačují, že v blízké době může dojít k zásadnímu posunu standardu péče ve druhé a ve vyšších liniích léčby FL, zatímco ostatní probíhající studie ukáží, která z těchto „R<sup>2</sup>-plus“ strategií přinese nejlepší poměr účinnosti a toxicity u různých skupin pacientů (tab. 3).

## ZÁVĚR

Léčba folikulárního lymfomu se od éry uniformní chemoimunoterapie posouvá k modulární, biologicky řízené péči. V první linii zůstává prostor pro pečlivě vedené sledování (*watch-and-wait*) u asymptomatických nemocných s nízkou nádorovou náloží a pro kurativně míněnou radioterapii u lokalizovaných stádií. U symptomatického pokročilého onemocnění si udržuje klíčové místo imunochemoterapie, jejíž volba se individualizuje podle nádorové nálože, tempa choroby, komorbidit, fertility a potřeby rychlé cytoredukce. Do praxe zároveň vstupuje *chemo-free* přístup – zejména R<sup>2</sup> – který umožňuje snížit kumulativní hematologickou a infekční zátěž a přiblížit léčbu preferencím pacienta. Ve druhé linii se *chemo-free* režimy stávají

**Tab. 3. Vybrané aktuální studie fáze III u folikulárního lymfomu (R/R, R<sup>2</sup>-centrické).**

Studie (název)	NCT	Linie / populace	Experimentální rameno	Kontrolní rameno	Stav (11/2025) / primární endpoint
EPCORE FL-1	NCT05409066	R/R FL, ≥ 1 předchozí linie	epcoritamab s.c. + R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	randomizovaná, otevřená PIII; primární endpoint PFS; výsledky podpořily schválení epcoritamabu + R <sup>2</sup> pro R/R FL v USA v 11/2025
OLYMPIA-5	NCT06149286	R/R FL/MZL po ≥ 1 linii	odronextamab + lenalidomid	R <sup>2</sup>	Randomizovaná PIII; testuje, zda přidání odronextamabu k lenalidomidu zlepší PFS vs. standardní R <sup>2</sup>
CELESTIMO	NCT04712097	R/R FL po ≥ 1–2 liniích	mosunetuzumab + lenalidomid	R <sup>2</sup> (rituximab + lenalidomid)	randomizovaná, otevřená PIII; primární endpoint PFS dle IRC; studie aktivní (část center „active, not recruiting“)
SYMPHONY-1 (EZH-302)	NCT04224493	R/R FL po ≥ 1 linii	tazemetostat + R <sup>2</sup>	placebo + R <sup>2</sup>	Fáze 1b/III, dvojitě zaslepená, biomarker-adaptivní; v PIII části porovnává TAZ + R <sup>2</sup> vs. R <sup>2</sup> ; primární endpoint PFS.
inMIND	NCT04680052	R/R FL/MZL po ≥ 1 linii	tafasitamab + lenalidomid + rituximab	placebo + lenalidomid + rituximab	dvojitě zaslepená PIII; prokázala prodloužení PFS vs. R <sup>2</sup> , výsledky vedou k registracím kombinace TAFA + LEN + R
MAHOGANY (BGB-3111-308)	NCT05100862	R/R FL/MZL po ≥ 1 linii	zanubrutinib + obinutuzumab (resp. jiný anti-CD20 dle protokolu)	R <sup>2</sup>	randomizovaná, otevřená PIII; srovnává BTK inhibitor + anti-CD20 vs. standardní R <sup>2</sup> , primární endpoint PFS, studie probíhá (náběr pacientů)

BTK – Brutonova tyrosinová kináza; IRC – independent review comitee; MZL – lymfom marginální zóny; NCT – číslo klinické studie; PFS – přežití bez progresu; PIII – studie fáze III; R<sup>2</sup> – rituximab-lenalidomid; R/R FL – relabující / refrakterní folikulární lymfom; TAFA + LEN + R – tafasitamab + lenalidomid + rituximab; TAZ – tazemetostat;

skutečnou páteří u nemocných bez podezření na transformaci. R<sup>2</sup> (a jeho výhledové rozšíření o anti-CD19 protilátky, jako je tafasitamab) nabízí časově omezené, ambulantní a dobře zvládnutelné schéma, které oddaluje potřebu další chemoterapie. U rizikových fenotypů – zejména u POD24 – se ukazuje benefit časné eskalace k imunoterapeutickým strategiím, a to jak v podobě bispecifických protilátek (BsAb), tak buněčné terapie CAR-T. Tyto modalit dokážou u části pacientů navodit hluboké a dlouhodobé remise i po více liniích předchozí léčby. V třetí a dalších liniích dnes BsAb a CAR-T představují rovnocenné pilíře s rozdílnou logistikou, toxicitou i dynamikou odpovědi. BsAb přinášejí okamžitou (*off-the-shelf*) dostupnost, ambulantní podání a často pevně vymezenou délku léčby; CAR-T – jednorázová intervence – zase potenciál extrémně hluboké a trvalé remise. Různé cesty sekvencování (BsAb → CAR-T či CAR-T → bsAb) lze volit pragmaticky s cílem maximalizovat šanci na dlouhodobou kon-

trolu při co nejnižší kumulativní toxicitě. Koncept „*functional cure*“ – dlouhodobé udržení nemoci pod klinickým prahem bez kontinuální terapie – se z teoretické ambice posouvá k dosažitelnému cíli u vybraných podskupin [33]. Důležitá je však individualizace: pravděpodobnost funkčního vyléčení závisí na biologii nádoru (např. přítomnosti POD24 či transformace), na správném načasování a sekvenci modalit a na proaktivním managementu pozdních komplikací (infekce, hypogamaglobulinémie, prolongované cytopenie, kardiotoxicita aj.). K dosažení tohoto cíle je v budoucnu nezbytné integrovat do rozhodování vedle klinických skóre (FLIPI/FLIPI2) také genomické a epigenetické informace a dynamické ukazatele odpovědi (PET-založené metriky, MRD), které pomohou přesněji identifikovat nemocné vhodné pro intenzivní strategie (např. CAR-T) oproti těm, u nichž postačí méně zatěžující, případně *chemo-free* režimy.

Napříč liniemi má pak zásadní význam precizní podpůrná péče: pre-

vence a včasný management infekcí (vč. očkovacích strategií), sledování a případná substituce imunoglobulinů po anti-CD20, BsAb a CAR-T, redukce kardiovaskulárního a tromboembolického rizika a péče o kvalitu života. U vysoce rizikových pacientů (POD24, transformace) má být standardem centralizace do specializovaných center a aktivní referování do klinických studií. Celkově se péče o FL překlápá do modelu, v němž je prvořadá udržitelnost dlouhodobé kontroly nemoci při zachování kvality života. *Chemo-free* terapie, bsAb a CAR-T mění léčebné paradigma a otevírají – přes specifický a odlišný profil toxicity ve srovnání s chemoterapií – realistickou cestu k funkčnímu vyléčení pro stále větší část našich pacientů. Přesné a včasné stanovení hloubky léčebné odpovědi pomocí kombinace PET/CT a ctDNA se bude stávat klíčovým nástrojem umožňujícím identifikovat pacienty vhodné pro deeskalaci, či naopak pro eskalaci léčby, a tím optimalizovat přístup v rámci personalizované medicíny [33].

## Literatura

- Mir F, Mattiello F, Grigg A, et al. Follicular lymphoma evaluation: real-world management and outcomes after therapy. *Am J Hematol.* 2020;95:1503–1510.
- Casulo C, Sehn LH, et al. Treatment of relapsed and refractory follicular lymphoma: which treatment for which patient for which line of therapy? *Blood.* 2025;146(15):1782–1791.
- Casulo C, Nowakowski GS, et al. The POD24 challenge: where do we go next? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024:301–309.
- Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2022;97:1638–1651.
- Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol.* 2018;5(8):e359–e367. doi:10.1016/S2352-3026(18)30090-5.
- Luminari S, Barbieri E, Nizzoli ME. Towards a chemo-free approach for follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2025;207(5):1755–1764.
- Ardeshna KM, Smith P, Norton A, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma. *Lancet Oncol.* 2014;15:424–435.
- Kahl BS, Williams ME, Hong F, et al. Long-term follow-up of the RESORT study (E4402): a randomized phase III comparison of two different rituximab dosing strategies for low-tumor burden follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2024;42(7):774–778.
- Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by FDG PET/CT. *Blood.* 2019;133:237–245.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for indolent and mantle-cell lymphomas (StiL). *Lancet.* 2013;381:1203–1210.
- Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab-based immunochemotherapy for previously untreated follicular lymphoma (GALLIUM). *N Engl J Med.* 2017;377:1331–1344.
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma (RELEVANCE). *N Engl J Med.* 2018;379:846–858.
- Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2815–2824.
- Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early relapse in first-line follicular lymphoma: a review of the clinical implications and available mitigation and management strategies. *Oncol Ther.* 2021;9(2):329–346. doi:10.1007/s40487-021-00161-5.
- Belada D, Trněný M, et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy – XV. vydání. Kooperativní lymfomová skupina; Hradec Králové, HK Credit, duben 2025.
- Sehn LH, Luminari S, Scholz CW, et al. Tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: results from a phase 3 study (inMIND). *Blood.* 2024;144(Suppl 2):LBA-1. doi:10.1182/blood-2024-212970.
- Poh Ch, Hernandez-Ilizaliturri F, Trněný M, et al. Phase 3 study (inMIND) of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: Clinical characteristics and outcomes by age. *Blood.* 2025;146(Suppl 1):3582. doi:10.1182/blood-2025-3582.
- Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, et al. Lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma (AUGMENT). *J Clin Oncol.* 2019;37:1188–1199.
- Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent NHL (ZUMA-5). *Lancet Oncol.* 2022;23:91–103.
- Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, et al. Durable responses after tisagenlecleucel in relapsed/refractory follicular lymphoma (ELARA) – final analysis. *Blood.* 2024;143:1713–1725.
- Morschhauser F, Tilly H, Dickinson M, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med.* 2024;30:1146–1157.
- Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. *Blood.* 2025;145(7):708–719.
- Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024;11:e593–e605.
- Cheah CY, Bartlett NL, Assouline S, et al. Mosunetuzumab retreatment is effective and well-tolerated in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *HemaSphere.* 2022;6(Suppl 3):P1124.
- Zinzani PL, Morschhauser F, Tilly H, et al. Zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab alone in relapsed/refractory FL (ROSEWOOD). *J Clin Oncol.* 2023;41:5107–5117.
- Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1433–1442.
- Maher N, Maiellaro F, Ghanej J, Rasi S, Moia R, Gaidano G. Unraveling the epigenetic landscape of mature B cell neoplasia: mechanisms, biomarkers, and therapeutic opportunities. *Int J Mol Sci.* 2025;26(17):8132. doi:10.3390/ijms26178132.
- Luminari S, Manni M, Galimberti S, et al. Response-adapted postinduction strategy in patients with advanced-stage follicular lymphoma: the FOLL12 study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):729–739.
- Arnason JE, Matasar MJ, Luminari S, et al. Early clearance of circulating tumor DNA and association with odronextamab response in relapsed/refractory FL and DLBCL. *Blood Adv.* 2025;9(23):6130–6140.
- Jain N, Sohani AR, Hill BT, et al. The future of follicular lymphoma management. *Blood.* 2025;146:1792–1803.
- Guerra L, Chauvie S, Fallanca F, et al. End-of-induction [18F]FDG-PET/CT Deauville scoring in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51:3311–3321.
- Durmo R, Chauvie S, Fallanca F, et al. Prognostic role of interim PET in follicular lymphoma: a post hoc study of FOLL12 trial by Fondazione Italiana Linfomi. *Blood Adv.* 2025;9(12):2927–2934.
- Trotman J, Falconer J. In pursuit of a functional cure for follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):293–300. doi:10.1182/hematology.2024000654.

## PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

VP – rešerše a napsání rukopisu; KS – oponentura a revize textu

## PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

Autoři deklarují, že v souvislosti s iniciací a přípravou rukopisu nemají žádný konflikt zájmů.

## DEKLARACE POUŽITÍ AI

AI byla využita při úpravě citací a editorských úpravách textu.

## PODĚKOVÁNÍ

Tato práce byla realizována za podpory MZČR – DRO (FNOL, 00098892).

*Do redakce doručeno dne: 5. 11. 2025.*

*Přijato po recenzi dne: 4. 12. 2025*

*prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.*

*Hemato-onkologická klinika*

*FN Olomouc*

*Zdravotníků 248/7*

*779 00 Olomouc*

*e-mail: vit.prochazka@fnol.cz*