

PRIMER BOLNICE S PRIMARNIM MEDIASTINALNIM LIMFOMOM B

Anja Žižek, dr. med., Matej Panjan, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

34-letna bolnica je imela januarja 2021 diagnosticiran primarni mediastinalni limfom B (PMBL) stadija IVBX, IPI 3. Zdravljena je bila s 6 cikli R-DA-EPOCH do maja 2021, dosežena je bila popolna remisija. R-DA-EPOCH je eden od režimov, ki pri PMBL glede na smernice ESMO (1) prihaja v poštev v prvem redu zdravljenja. Gre za bolj intenziven režim kot sicer pogosteje uporabljeni R-CHOP, ki je prav tako možen v 1. redu zdravljenja. Konsolidacijsko obsevanje mediastinuma v primeru popolnega metabolnega odziva po R-DA-EPOCH ni potrebno.

Novembra 2021 je imela prvo ponovitev, zato je bila načrtovana avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC). Ponovitev PMBL je manj pogosta kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B (DVCBL) in povezana s slabo prognozo. Avtologna PKMC je pri bolnikih, ki so je zmožni, standardni 2. red zdravljenja, kot 1. red pa ni indicirana niti v primeru negativnih prognostičnih dejavnikov. Ker je imela bolnica januarja 2022 po 3 cikli R-DHAP progres, avtologna PKMC ni bila izvedena.

Kot terapija 3. reda je bila načrtovana terapija s celicami CAR-T. CAR-T pomeni velik korak naprej v zdravljenju limfomov nasploh, saj omogoča ozdravitev bolnikov po več predhodnih redih zdravljenja. V študiji TRANSCEND-001 je bilo vključenih 269 bolnikov z velikoceličnimi B limfomi, od katerih jih je 97 % imelo vsaj 2 liniji predhodnega zdravljenja. Vsaj delni odziv s CAR-T terapijo "Lisocel" je bil dosežen v 73 %, popoln odziv pa v 53 %. Najpogostejša neželena učinka gradusa 3 ali več sta bila nevtropenija in trombocitopenija. Od 14 bolnikov s PMBL v študiji jih je 7 doseglo kompletno remisijo. V podobni študiji sta od 5 bolnikov s PMBL 2 dosegla kompletno remisijo s trajanjem odziva več kot 3 in 6 let (2,3). Bolnica je do CAR-T premostitveno prejela 1 cikel brentuksimabvedotina in 2 cikla R-IGEV. CAR-T terapijo "Tisacel" je prejela marca 2022.

Maja 2022 je nato prišlo do progressa, zato je bila načrtovana alogenična PKMC. V retrospektivni študiji je Le Calvez s kolegi analiziral 33 bolnikov s PMBL po alogenični PKMC, ki so imeli pred PKMC mediano 3 linije

zdravljenja. 2-letno preživetje je bilo 48 %, po 4 letih pa je bila živa tretjina pacientov (4). Pri bolnici je še pred izvedbo PKMC po 2 ciklih terapije 4. reda CBVPP junija 2022 prišlo do progressa. Uvedena je bila terapija polatuzumab-bendamustin-venetoklaks, s čimer je bil septembra 2022 po 3 ciklih dosežen popoln odziv, zato je bila novembra 2022 izvedena nesorodna alogenična PKMC.

Februarja 2023 je prišlo do nove ponovitve. Kot zdravljenje so bila znižana imunosupresivna zdravila in uveden 6. red v kombinaciji brentuksimab-vedotin in nivolumab. Učinkovitost tega režima je dokazala študija Checkmate-436, ki je vključevala 30 pacientov s PMBL po avtologni PKMC ali vsaj 2 redoma sistemskega zdravljenja. Vključeni so terapijo prejeli 3 tedne do progressa bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Študija je pokazala učinkovitost tega zdravljenja, saj je 73 % vključenih doseglo vsaj delni odziv, 43 % popolno remisijo, 2-letno preživetje pa je bilo 75-%.

Po 5. ciklu terapije brentuksimab-vedotin je prišlo do več avtoimunskih zapletov. Pojavili so se tiroiditis, imunska trombocitopenija, avtoimska hemolitična anemija in hemofagocitni sindrom. Uveden je bil deksametazon po protokolu za hemofagocitni sindrom in tocilizumab, po čemer je prišlo do izboljšanja stanja. V študiji Checkmate-436 je imelo 53 % bolnikov z zdravljenjem povezane neželene učinke gradusa 3 ali 4, od katerih je bila najpogostejša nevtropenija, pogosta pa je bila tudi trombocitopenija.

Na zadnjem PET-CT novembra 2023 ima bolnica popolno remisijo, ob zadnji kontroli januarja 2024 pa je prisotna nevtropenija in trombocitopenija.

Literatura

1. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology*. 2016 Sep 1;27:v91–102.
2. Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, Goff SL, Vanasse DA, McIntyre L, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3805–15.
3. Fakhri B, Ai W. Current and emerging treatment options in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2021 Oct 8;12:20406207211048959.
4. Le Calvez B, Tessoulin B, Renaud L, Botella-Garcia C, Srour M, Le Gouill S, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with primary mediastinal B cell lymphoma: a SFGM-TC and LYSA study. *Acta Oncol*. 2022 Nov;61(11):1332–8.