Konjugáty a bišpecifické protilátky v liečbe lymfómov

MUDr. Dominika Böhmová, MUDr. Zuzana Matulová, MUDr. Ján Slopovský, PhD., doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., FECMM, MHA
Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Liečba lymfómov sa v posledných rokoch významne rozšírila o konjugáty protilátky a liečiva a bišpecifické protilátky aktivujúce T-lymfocyty. Tieto liečivá využívajú povrchové antigény nádorových buniek na cielené dopravenie cytotoxického obsahu alebo na presmerovanie T-lymfocytmi sprostredkovanej imunitnej odpovede a postupne sa presúvajú z neskorších do skorších línií liečby. Článok sumarizuje mechanizmus účinku, kľúčové klinické štúdie, bezpečnostný profil a súčasné postavenie polatuzumab vedotínu, brentuximab vedotínu, lonkastuximab-tesirínu a CD20×CD3 bišpecifických protilátok. Osobitná pozornosť je venovaná výsledkom štúdií, ktoré viedli k ich schváleným indikáciám, a praktickým rozdielom, ktoré ovplyvňujú výber liečby v každodennej klinickej praxi.

Kľúčové slová: *difúzny veľkobunkový B-lymfóm, Hodgkinov lymfóm, konjugáty protilátky a liečiva, bišpecifické protilátky, polatuzumab vedotín, brentuximab vedotín, lonkastuximab tesirín*

Antibody-drug conjugates and bispecific antibodies in the treatment of lymphomas

Lymphoma treatment has expanded substantially in recent years with antibody-drug conjugates and T-cell-engaging bispecific antibodies. These agents exploit surface antigens on malignant cells either to deliver a cytotoxic payload or to redirect T-cell activity and are progressively moving from later treatment lines into earlier therapeutic settings. This review summarizes the mechanism of action, pivotal clinical data, safety profile and current role of polatuzumab vedotin, brentuximab vedotin, loncastuximab tesirine and CD20×CD3 bispecific antibodies. Particular emphasis is placed on studies that established their approved indications and on practical differences relevant to treatment selection in routine clinical practice.

Key words: *diffuse large B-cell lymphoma, Hodgkin lymphoma, antibody-drug conjugates, bispecific antibodies, polatuzumab vedotin, brentuximab vedotin, loncastuximab tesirin*

Onkológia (Bratisl.), 2026;21(4):248-251

ÚVOD

Liečba lymfómov sa v posledných rokoch významne rozšírila o nové cielené terapeutické modality, najmä konjugáty protilátky a liečiva (ADC) a bišpecifické protilátky aktivujúce T-lymfocyty. Tieto liečivá sa z pôvodného využitia pri intenzívne predliečených pacientoch postupne presúvajú aj do skorších línií liečby a menia terapeutické algoritmy viacerých lymfómov. ADC umožňujú cielene dopraviť cytotoxickú molekulu do bunky exprimujúcej príslušný povrchový antigén, zatiaľ čo bišpecifické protilátky prepájajú nádorovú bunku s T-lymfocytom a aktivujú imunitnú cytotoxicitu. Obe skupiny prinášajú nové možnosti aj pacientom, u ktorých zlyhala štandardná chemoimunoterapia, pričom sa odlišujú mechanizmom účinku, spôsobom podania, dĺžkou liečby a spektrom toxicity. Cieľom článku je stručne zhrnúť mechanizmus účinku, kľúčové klinické dáta a súčasné postavenie polatuzumab vedotínu, brentuximab vedotínu, lonkastuximab tesirínu a CD20×CD3 bišpecifických protilátok.

POLATUZUMAB VEDOTÍN V LIEČBE DIFÚZNEHO VEĽKOBUNKOVÉHO B-LYMFÓMU

Mechanizmus účinku a prvá línia

Polatuzumab vedotín je ADC namierený proti CD79b, súčasti B-bunkového receptora exprimovanej na väčšine buniek difúzneho veľkobunkového B-lymfómu (DLBCL). Protilátka je spojená s monometylauristatínom E (MMAE); po väzbe na CD79b a internalizácii komplexu sa MMAE uvoľní a inhibuje polymerizáciu tubulínu, čím zastavuje bunkový cyklus a vedie k apoptóze nádorovej bunky. V prvej línii sa používa v režime pola-R-CHP, (polatuzumab-vedotín, rituximab, doxorubicín, cyklofosfamid, prednizón), v ktorom nahrádza vinkristín zo štandardného R-CHOP (rituximab, doxorubicín, vinkristín, cyklofosfamid, prednizón), keďže oba lieky majú mikrotubulárny mechanizmus toxicity a ich súbežné podanie by zvyšovalo riziko periférnej neuropatie (1).

Kľúčovou štúdiou bola randomizovaná, dvojito zaslepená fáza III POLARIX u 879 pacientov vo veku 18 – 80 rokov s dosiaľ neliečeným DLBCL a medzinárodným prognostickým indexom (IPI) 2 – 5. Pacienti dostali 6 cyklov pola-R-CHP alebo R-CHOP a následne v oboch ramenách dva cykly rituximabu. Dvojročné prežívanie bez progresie (PFS) bolo vyššie pri pola-R-CHP než pri R-CHOP (76,7 % vs. 70,2 %; HR 0,73), bez rozdielu v celkovom prežívaní (OS); bezpečnostný profil bol celkovo porovnateľný a periférna neuropatia vysokého stupňa bola zriedkavá (1). Päťročná analýza potvrdila pretrvávajúci PFS benefit (64,9 % vs. 59,1 %; HR 0,77), pričom štatisticky významný rozdiel v OS sa nepotvrdil. Menej pacientov v ramene s pola-R-CHP však potrebovalo následnú protinádorovú liečbu a pri dlhodobom sledovaní sa neobjavili nové bezpečnostné signály (2).

Na základe týchto výsledkov je pola-R-CHP v Európskej únii (EÚ) schválený v prvej línii liečby DLBCL (3).

Relabovaný alebo refraktérny DLBCL

Pri relabovanom alebo refraktérnom (R/R) DLBCL sa polatuzumab vedotín etabloval najmä v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (pola-BR). V randomizovanej časti štúdie GO29365 zvýšil pola-BR oproti BR podiel kompletných remisií (CR) zo 17,5 % na 40,0 % a predĺžil medián PFS (9,2 vs. 3,7 mesiaca) aj OS (12,4 vs. 4,7 mesiaca). Vyššia účinnosť bola sprevádzaná častejšou hematologickou toxicitou, najmä neutropéniou a trombocytopéniou; periférna neuropatia bola prevažne stupňa 1 – 2. U malej časti pacientov boli

odpovede dlhodobé, čo potvrdzuje, že režim môže priniesť klinicky významnú kontrolu ochorenia aj v intenzívne predliečenej populácii (4). V EÚ je pola-BR indikovaný u pacientov s R/R DLBCL nevhodných na transplantáciu krvotvorných buniek (3).

Brentuximab vedotín v liečbe lymfómov

Brentuximab vedotín (BV) je anti-CD30 ADC s etablovaným postavením pri klasickom Hodgkinovom lymfóme (cHL), systémovom anaplastickom veľkobunkovom lymfóme (sALCL) a CD30-pozitívnych kožných T-bunkových lymfómoch (CTCL) (12).

Klasický Hodgkinov lymfóm

Prvou zásadnou indikáciou bolo jeho použitie v liečbe pacientov s R/R cHL. V pivotnej fáze II u 102 pacientov po autológnej transplantácii krvotvorných buniek dosiahla monoterapia BV mieru objektívnych odpovedí (ORR) 75 % a CR 34 %, čo preukázalo vysokú aktivitu tohto preparátu aj pri výrazne predliečených pacientoch (5). Následne štúdia AETHERA u 329 pacientov s vysokým rizikom relapsu po transplantácii ukázala, že konsolidácia BV oproti placebu predlžuje PFS (medián 42,9 vs. 24,1 mesiaca; HR 0,57) (6). Tým sa BV presadil nielen v liečbe relapsu, ale aj ako posttransplantačná konsolidačná stratégia u rizikových pacientov.

V prvej línii priniesla štúdia ECHELON-1 režim BV-AVD (brentuximab vedotín, doxorubicín, vinblastín, dakarbazín). Do štúdie bolo zaradených 1 334 pacientov s novodiagnostikovaným cHL v štádiu III alebo IV. Oproti ABVD (doxorubicín, bleomycín, vinblastín, dakarbazín) zlepšil BV-AVD dvojročné modifikované PFS (82,1 % vs. 77,2 %; HR 0,77) (7). Význam výsledku podporilo dlhodobé sledovanie, pri ktorom sa benefit premietol aj do OS: šesťročné OS bolo 93,9 % pri BV-AVD oproti 89,4 % pri ABVD (HR 0,59) (8). V EÚ je BV-AVD podľa aktuálneho SPC indikovaný pri predtým neliečenom CD30-pozitívnom cHL v štádiu IV(12).

Ďalšou prvolíniovou možnosťou je režim BrECADD (brentuximab-vedotín, etopozid, doxorubicín, dakarbazín, dexametazón), ktorý kombinuje BV s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom a dexametazónom. V randomizovanej štúdii fázy III HD21 bol PET-adaptovaný BrECADD porovnávaný s eskalovaným BEACOPP (bleomycín, etopozid, cyklofosfamid, doxorubicín, prokarbazín, prednizón) u pacientov s pokročilým cHL. BrECADD bol spojený s nižšou liečebnou morbiditou (42 % vs. 59 %) a zároveň s veľmi vysokým štvorročným PFS (94,3 % vs. 90,9 %; HR 0,66) (9). V EÚ je schválený pri predtým neliečenom CD30-pozitívnom Hodgkinovom lymfóme v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III alebo IV (12).

Systémový anaplastický veľkobunkový lymfóm a kožné T-bunkové lymfómy

BV má významné postavenie aj pri systémovom anaplastickom veľkobunkovom lymfóme (sALCL), pri ktorom je CD30 typicky silne exprimovaný. V prvej línii štúdia ECHELON-2 porovnávala BV-CHP s CHOP u pacientov s CD30-pozitívnymi periférnymi T-bunkovými lymfómami a preukázala zlepšenie PFS aj OS. Väčšinu zaradenej populácie tvoril sALCL a európska indikácia BV-CHP je preto viazaná na prvolíniovú liečbu sALCL, nie všeobecne na všetky CD30-pozitívne periférne T-bunkové lymfómy (10, 12).

Pri CD30-pozitívnom CTCL priniesla randomizovaná štúdia ALCANZA ďalšie rozšírenie využitia BV. U predliečených pacientov, najmä s mycosis fungoides alebo primárnym kožným ALCL, BV oproti metotrexátu alebo bexaroténu významne zvýšil podiel dlhšie trvajúcich objektívnych odpovedí (56 % vs. 13 %) (11). V EÚ je BV indikovaný u dospelých pacientov s CD30-pozitívnym CTCL po najmenej jednej predchádzajúcej systémovej liečbe (12).

LONKASTUXIMAB-TESIRÍN V LIEČBE DLBCL

Mechanizmus a kľúčové klinické dáta

Lonkastuximab-tesirín je anti-CD19 ADC zložený z humanizovanej protilátky spojenej s pyrolobenzodiazepínovým dimérom (PBD). Po väzbe na CD19 a internalizácii sa cytotoxický payload uvoľní a vytvára medzivláknové krížne väzby DNA, ktoré vedú k poškodeniu DNA a apoptóze nádorovej bunky. Podáva sa intravenózne v 21-dňových cykloch s dexametazónovou premedikáciou; liečba pokračuje do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity (13).

Registrácia vychádzala z výsledkov jednoramennej štúdie fázy II LOTIS-2 u 145 pacientov s R/R DLBCL po najmenej dvoch predchádzajúcich líniách systémovej liečby. ORR dosiahlo 48,3 %, CR 24,8 % a medián PFS 4,9 mesiaca (14). Výsledky potvrdili klinickú aktivitu aj v nepriaznivo prognostickej a intenzívne predliečenej populácii, hoci medián PFS celej populácie zostával relatívne krátky. V EÚ je schválený pri R/R DLBCL alebo vysokomalígnom B-bunkovom lymfóme po najmenej dvoch líniách systémovej liečby (13).

Pre toxicitu PBD sú typické najmä cytopénie, retencia tekutín s periférnymi edémami alebo výpotkami a kožné reakcie vrátane fotosenzitivity či hyperpigmentácie. Manažment zahŕňa včasné zachytenie retencie tekutín, podľa potreby diuretickú liečbu, lokálnu liečbu kožných reakcií a dôslednú ochranu pred UV žiarením počas liečby aj po jej ukončení (15).

V klinickej praxi tak lonkastuximab-tesirín predstavuje terapeutickú možnosť pacientov s DLBCL od tretej línie vrátane pacientov po predchádzajúcej bunkovej liečbe (13).

BIŠPECIFICKÉ PROTILÁTKY V LIEČBE DLBCL

Mechanizmus a praktické rozdiely

CD20×CD3 bišpecifické protilátky súčasne viažu CD20 na B-lymfómovej bunke a CD3 na T-lymfocyte. Priblížením oboch buniek podporujú vznik imunologickej synapsy a cytotoxickú odpoveď bez potreby špecifickej prezentácie antigénu prostredníctvom hlavného histokompatibilného komplexu. V klinickej praxi sa uplatňujú najmä glofitamab, epcoritamab a odronextamab. Líšia sa molekulovou štruktúrou, cestou podania aj dĺžkou liečby: glofitamab sa podáva intravenózne počas vopred stanoveného počtu cyklov, epcoritamab subkutánne a odronextamab intravenózne, pričom posledné dve liečby pokračujú do progresie alebo neprijateľnej toxicity. Výhodou oproti liečbe T-lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom (CAR-T) je okamžitá „off-the-shelf“ do-

stupnosť bez potreby leukafézy a výroby individuálneho bunkového produktu; hlavnými rizikami sú CRS, infekcie, cytopénie, hypogamaglobulinémia a menej často neurotoxicita. Na zníženie rizika syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS) sa využíva postupná eskalácia dávky (16).

Glofitamab

Glofitamab sa podáva intravenózne, má štruktúru 2 : 1 s dvoma väzbovými miestami pre CD20 a jedným pre CD3 a liečba je časovo ohraničená na maximálne 12 cyklov. V štúdii NP30179 u pacientov po najmenej dvoch predchádzajúcich líniách dosiahlo CR 39 % pacientov a medián času do kompletnej odpovede bol približne šesť týždňov. Aktivita sa zachovala aj po predchádzajúcej CAR-T liečbe, kde CR dosiahla približne tretina pacientov. Dvanásťmesačné PFS celej populácie bolo 37 %. CRS sa vyskytol u 63 % pacientov, prevažne nízkeho stupňa a počas úvodnej eskalácie dávky; závažné neurologické nežiaduce udalosti boli podstatne menej časté (17).

Význam glofitamabu v skoršej línii potvrdila štúdia fázy III STARGLO u pacientov s R/R DLBCL nevhodných na autológnu transplantáciu. Kombinácia glofit-GemOx (glofitamab, gemcitabín, oxaliplatina) bola porovnávaná s režimom R-GemOx (rituximab, gemcitabín, oxaliplatina) a preukázala významný benefit v OS. Pri dlhšom sledovaní bol medián OS 25,5 vs. 12,5 mesiaca (HR 0,60), medián PFS 14,4 vs. 3,3 mesiaca (HR 0,41) a podiel CR 58,5 % vs. 25,3 %. Prínos bol klinicky významný najmä pri použití v druhej línii a pozoroval sa aj pri primárne refraktérnom ochorení alebo skorom zlyhaní prvolíniovej liečby (18).

Epcoritamab

Epcoritamab je plne humánna CD20×CD3 bišpecifická protilátka podávaná subkutánne. Jeho účinnosť hodnotila štúdia fázy I/II EPCORE NHL-1, ktorá zahŕňala 157 pacientov s R/R LBCL po najmenej dvoch predchádzajúcich líniách systémovej liečby, teda v tretej a ďalšej línii. Pacienti museli byť predliečení anti-CD20 terapiou a zároveň nevhodní na alebo po zlyhaní autológnej transplantácie. Medián počtu predchádzajúcich línií bol 3, 61,1 % pacientov malo primárne refraktérne ochorenie a 38,9 % už absolvovalo CAR-T liečbu. Epcoritamab sa podával do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pri kontinuálnej liečbe si osobitnú pozornosť vyžadujú infekcie a hypogamaglobulinémia (19).

Odronextamab

Odronextamab sa podáva intravenózne do progresie alebo neprijateľnej toxicity. V štúdii ELM-2 dosiahlo ORR 52,0 % a CR 31,5 %; medián trvania odpovede bol 10,2 mesiaca a medián trvania CR 17,9 mesiaca. CRS sa pri upravenej trojstupňovej eskalácii dávky vyskytol približne u polovice pacientov, ale stupeň ≥ 3 bol zriedkavý. Syndróm neurotoxicity asociovaný s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) nebol zaznamenaný, hoci sa vyskytovali neurologické nežiaduce udalosti iného typu. Významnou toxicitou zostávali infekcie, ktoré boli časté a u časti pacientov závažné (20).

Pri nepriamom porovnávaní jednotlivých molekúl nemožno spoľahlivo určiť ich vzájomnú nadradenosť, keďže štúdie sa líšili charakteristikami populácie, predchádzajúcou liečbou, spôsobom hodnotenia odpovede aj dĺžkou sledovania. V praxi preto rozhoduje aj spôsob podania, časovo ohraničená verzus kontinuálna liečba, potreba monitorovania alebo hospitalizácie počas eskalácie dávky, predchádzajúca liečba a lokálna dostupnosť. Klinicky dôležitou spoločnou vlastnosťou je možnosť dlhodobej kontroly ochorenia u časti pacientov, ktorí dosiahnu kompletnú remisiu (16).

ZÁVER

Konjugáty protilátky a liečiva a CD20×CD3 bišpecifické protilátky sa stali pevnou súčasťou modernej liečby lymfómov. Polatuzumab vedotín sa posunul do prvej línie DLBCL, brentuximab vedotín má etablované postavenie vo viacerých CD30-pozitívnych lymfómoch a lonkastuximab-tesirín rozširuje možnosti CD19-cielenej liečby; bišpecifické protilátky prinášajú účinnú a okamžite dostupnú imunoterapiu pri R/R ochorení. Výber konkrétnej stratégie musí zohľadniť líniu liečby, predchádzajúce terapie, biologické charakteristiky ochorenia, komorbidity, profil toxicity aj lokálnu dostupnosť. Z uvedených liekov sú v súčasnosti v SR v klinickej praxi dostupné brentuximab vedotín a lonkastuximab tesirín, ako aj polatuzumab vedotín, zatiaľ čo CD20×CD3 bišpecifické protilátky, napriek veľmi presvedčivým výsledkom klinických štúdií na Slovensku stále nie sú štandardne hradené z verejného zdravotného poistenia. Ďalší vývoj smeruje k skoršiemu používaniu týchto liekov a ich racionálnym kombináciám, pričom dôležitou otázkou zostáva optimálna sekvencia jednotlivých moderných modalít.

MUDr. Böhmová a MUDr. Matulová deklarujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov. MUDr. Slopovský vykonával prednáškovú činnosť pre spoločnosť Roche.

Korešpondujúci autor:
MUDr. Ján Slopovský, PhD.
Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
jan.slopovsky@nou.sk

Literatúra
1. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351-363.
2. Morschhauser F, Salles G, Sehn LH, et al. Five-year outcomes of the POLARIX study comparing Pola-R-CHP and R-CHOP in patients with diffuse large B--cell lymphoma. J Clin Oncol. 2025;43(35):3698-3705.
3. European Medicines Agency. Polivy: EPAR [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy. Citované 25. augusta 2026.
4. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv. 2022;6(2):533-543.
5. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183-2189.

6. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1853-1862.
7. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. ECHELON-1 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331-344.
8. Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. ECHELON-1 Study Group. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(4):310-320.
9. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10450):341-352.
10. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10168):229-240.
11. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. ALCANZA Study Group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet. 2017;390(10094):555-566.
12. European Medicines Agency. Adcetris: EPAR [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency. Product information updated 20 March 2026. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris. Citované 25. augusta 2026.
13. European Medicines Agency. Zynlonta: EPAR [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency. Product information updated 6 August 2026. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynlonta. Citované 25. augusta 2026.
14. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):790-800.
15. Epperla N, Olszewski AJ, Ayers EC, et al. Management of adverse reactions to loncastuximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2025;43(5):e70128. doi:10.1002/hon.70128.
16. Haydu JE, Abramson JS. The rules of T-cell engagement: current state of CAR T cells and bispecific antibodies in B-cell lymphomas. Blood Adv. 2024;8(17):4700-4710.
17. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(24):2220-2231.
18. Abramson JS, Townsend W, Fox CP, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin for relapsed/refractory DLBCL: 3-year follow-up of STARGLO. Blood Adv. 2026;10(15):5367-5377.
19. Karimi YH, Cheah CY, Clausen MR, et al. Efficacy and safety of epcoritamab in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: 3-year update from the EPCORE NHL-1 trial. Ann Hematol. 2026;105:79.
20. Kim WS, Kim TM, Cho SG, et al.; ELM-2 Investigators. Odronextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. Nat Cancer. 2025;6:528-539.