

a horším přežití (PFS 1,3 vs. 6,2 měsíců) (23). Další faktory (komorbidity, specifický imunoprofil, mikrobiom atd.) jsou v tuto chvíli předmětem rozsáhlých diskuzí (11, 24).

CAR T-lymfocyty v terapii B-NHL

V terapii B-NHL jsou aktuálně k dispozici 4 komerční (tj. EMA (European Medicine Agency) a/nebo FDA (U. S. Food and Drug Agency) schválené) produkty: axikabtagene ciloleucel (axi-cel) pro relabovaný/refrakterní (R/R) DLBCL (2. (v časném relapsu) a vyšší linie), R/R primární mediastinální B-lymfom (PMBL) a R/R FL (v ČR 4. a vyšší linie), lisokabtagene maraleucel (liso-cel) pro DLBCL a FL grade 3, tisagenlecleucel (tisacel) pro DLBCL (3. a vyšší linie), FL (3. a vyšší linie) a akutní B-lymfoblastovou leukemii (B-ALL) a brexukabtagene autoleucel (brexu-cel) pro B-ALL a MCL (3. a vyšší linie po terapii inhibitory Brutonovy kinázy (BTKi)). Liší se především kostimulační doménou (CD28 pro axi-cel a brexu-cel, 4-1BB pro liso-cel a tisacel). To podmiňuje i jejich další vlastnosti, jako je rychlost expanze či NÚ; liso-cel, který aktuálně není v ČR dostupný, má navíc definovaný poměr CD4+ a CD8+ T-ly.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom

Na základě svých registračních studií byly axi-cel, liso-cel i tisacel schváleny k použití v terapii R/R DLBCL v 3. a dalších liniích již před několika lety. Studiové výsledky s dosažením kompletní remise (CR) u 40–60 %, což je v této populaci pacientů přelomový výsledek, potvrdila i data z reálného světa (25, 26). Relapsy jsou nejčastější v prvním roce po terapii a 5leté přežití u pacientů s dosažením CR je kolem 50–60 % (27, 28). V kontextu odlišného designu studií pro jednotlivé preparáty je jejich srovnání obtížné. Aktuálně jsou však k dispozici i data z reálného světa (RWE) s využitím statistických nástrojů umožňujících párování patientských populací léčených jednotlivými komerčními produkty, kupř. z registru DESCAR-T (29). Část autorů poukazuje na procentuálně vyšší efektivitu axi-celu proti tisacelu v kontextu dosažených CR a/ nebo PFS, avšak s různou mírou statistické signifikance (29, 30); současně většina těchto

analýz poukazuje na vyšší toxicitu axi-celu, především v kontextu neurotoxicity.

Skutečnou změnou paradigmatu v léčbě DLBCL však byla data poprvé zveřejněna v roce 2021, kdy Locke et al. (22) a Kamdar et al. (31) ukázali, že pacienti s chemorefrakterním DLBCL nebo s relapsem do 12 měsíců od ukončení primoterapie profitují z terapie axi-celem (studie ZUMA-7), resp. liso-celem (studie TRANSFORM) více než z dosavadní standardní péče (SOC – standard of care) založené na záchranné (obvykle na platině založené) chemoterapii s konsolidací autologní transplantací kostní dřeně (ASCT) (Tab. 1). Studie ZUMA-7 zahrnovala 359 pacientů, s mediánem věku 59 let, převážně s rozsáhlým postižením (klinické stadium III–IV 79 %). Do ramene SOC bylo zařazeno 179 pacientů, k ASCT se však reálně dostalo 64 (35 %), především z důvodu chemorefrakternosti svého onemocnění. Pacienti randomizovaní k terapii axi-celem jej dostali v 170 případech ze 180; důvodem nepodání CAR T-ly byla progresse onemocnění se zhoršením stavu či jiné komplikace; přemosťující terapie u pacientů s axi-celem, vyjma kortikoidů, povolena nebyla. Kompletní remise byla dosažena u 65 % pacientů v rameni s axi-celem (OR 83 %) a u 32 % u pacientů léčených záchrannou chemoterapií (OR 50 %) (22). Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii TRANSFORM (31) (Tab. 1). Naopak negativně dopadlo srovnání SOC s tisacelem v podobné kohortě pacientů. Diskutovaných důvodů je více, především v kontextu designu studie a dlouhé doby od aferézy do podání (32).

Slibných výsledků bylo dosaženo i v terapii 2. linie u pacientů nevhodných k ASCT z důvodu věku a/nebo komorbidit. Studie ALYCANTE zahrnovala 69 pacientů (reálně infundovaných 62) s mediánem věku 70 let. Kompletní remise bylo dosaženo u 82 % pacientů; při mediánu sledování 12 měsíců jsou PFS a OS 49 % a 78 % resp. (33). Cytokinová bouře, ICANS a protrahované cytopenie 3. a vyššího stupně byly pozorovány u 10 %, 17 % a 35 % pacientů resp.; nerelapsová mortalita byla 10 % (33). Podobných výsledků a s příznivějším toxickým profilem bylo dosaženo v populaci pacientů s DLBCL nevhodných k ASCT i při terapii liso-celem (studie PILOT) (34) (Tab. 1). V kontextu

tu výsledků historických dat a dosavadních konvenčních léčebných možností jsou tyto výsledky mimořádně příznivé. Limitací u části populace však pravděpodobně pořád bude bezpečnostní profil aktuálně dostupných preparátů.

Na základě výše uvedených studií byl axi-cel schválen (FDA i EMA) pro použití ve 2. linii u pacientů s chemorefrakterní nemocí nebo relapsem do 12 měsíců a takto je k dispozici i v ČR. Tisa-cel v kontextu výsledků studie BELINDA toto schválení nemá; liso-cel v ČR k dispozici není.

Specifickou kohortou jsou pacienti s primárním či sekundárním postižením centrálního nervového systému (CNS). Studie s axi-celem a tisacelem tyto pacienty exkludovaly především z obav z exaltované neurotoxicity a nízké efektivity při specifickém imunosupresivním milieu v CNS. Dnes jsou nicméně k dispozici data, která poukazují na efektivní průnik CAR T-ly do CNS s dobrou léčebnou odpovědí a bez signifikantně vyššího rizika toxicity (35, 36), (Tab. 1).

V budoucnu lze očekávat snahu o zařazení CAR T-ly terapie i do časnějších léčebných linií. Studie ZUMA-12 zahrnující 37 pacientů s rizikovým DLBCL (IPI ≥ 3 , nebo high-grade B-NHL léčených axi-celem v rámci protokolu 1. linie při nedosažení CR po 2 cyklech terapie (převážně R-CHOP nebo DA-EPOCH-R). Kompletní remisí dosáhlo 78 % pacientů; při sledování 16 měs. nebylo mediánu PFS dosaženo (CR) (38). Aktuálně se čeká na výsledky randomizované studie ZUMA-23 (NCT05371093) srovnávající axi-cel vs. R-CHOP nebo DA-EPOCH-R v 1. linii u pacientů s DLBCL s vysokým rizikem; postižení CNS je i zde vylučovacím kritériem.

Folikulární lymfom

Folikulární lymfom (FL) patří k nejčastěji diagnostikovaným B-NHL v západním světě. Přesto, že se řadí k indolentním malignitám, u části pacientů probíhá agresivněji a vyžaduje časně zahájení terapie. Většina pacientů navíc dříve nebo později zrelabuje, přičemž s každým dalším relapsem se délka očekávaného přežití zkracuje (39). Obzvláště nepříznivou prognózu mají pacienti s relapsem do 2 let od ukončení terapie (tzv. POD24) (40). Aktuální terapeutické možnosti zahrnují konvenční