

s příchodem inovativních léčebných modalit do pozadí a prakticky již není využívána.

Léčba založená na aktivaci imunitního systému pacienta

Příprava produktu **CAR T-cell** začíná sběrem pacientových T lymfocytů. Ty jsou následně *in vitro* upraveny vložením genu kódujícího CAR (zpravidla pomocí virového vektoru) proti cílovému antigenu na povrchu nádorových buněk, nejčastěji se jedná o antigen CD19. Hlavní princip efektu CAR T-cell pak spočívá v kostimulaci takto upravených T lymfocytů proti lymfomovým buňkám. Během léčby ovšem může dojít ke snížení exprese nebo úplnému vymizení cílového antigenu, proto je vždy důležité v relapsu provést re-biopsii a histopatologické vyšetření včetně antigenu CD19 (je-li nádorová masa biopsii přístupná).

Upravené CAR T lymfocyty jsou *ex vivo* pomnoženy a po podání lymfodepleční chemoterapie (nejčastěji režim kombinující fludarabin a cyklofosfamid) pacientovi navraceny do krevního oběhu. Během této léčby může dojít ke specifickým nežádoucím účinkům – syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) a k neurotoxicitě. Z tohoto důvodu musí být pacienti k podání CAR T-cell v České republice hospitalizováni. Zkušenosti ze zahraničí, především ze Spojených států amerických, však ukazují, že za dodržení určitých podmínek není hospitalizace nutná ve všech případech. V terapii DLBCL jsou k dispozici 3 produkty, které se mírně liší výrobním procesem a efektivitou: axicabtagene ciloleucel (axi-cel, schválený v druhé a další linii), tisagenlecleucel (tisa-cel, schválený ve třetí a další linii), a lisocabtagene maroleucel (liso-cel, aktuálně užívaný v klinické praxi pouze ve Spojených státech amerických a vybraných evropských zemích).

Registrační studie testovaly produkty CAR T-buněk u pacientů těžce předléčených po absolvování dvou nebo více léčebných linií, přičemž jejich efektivita byla srovnávána s historickými daty podobně předléčených pacientů (9–11). Na základě těchto výsledků byly CAR T lymfocyty schváleny k použití v klinické praxi. Následně byla efektivita CAR T-cell testována ve 3 randomizovaných

studiích ve druhé linii terapie u pacientů s prognosticky nepříznivým typem DLBCL (primární progresi nebo relaps do 12 měsíců od ukončení terapie) (12–14). Dva ze tří testovaných produktů (axi-cel, liso-cel) prokázaly vyšší efektivitu CAR T-cell v porovnání s kontrolní skupinou (záchranná chemoimunoterapie a auto-SCT). Na základě těchto výsledků byla CAR T-buněčná terapie schválena v klinické praxi. Studie testující produkt tisa-cel jako jediná nesplnila svůj primární cíl (13). Důvodem bylo pravděpodobně začlenění pacientů s agresivnějšími relapsy DLBCL, delší doba přípravy produktu, ale také možná nižší účinnost tisa-cel (při stejném přežívání kontrolního ramene studie) a odlišná definice přežití bez události v porovnání s ostatními dvěma studiemi.

Bispecifické protilátky představují terapeutickou modalitu založenou na aktivaci imunitního systému pacienta. Na rozdíl od klasických monoklonálních protilátek, jako je rituximab, obinutuzumab a tafasitamab, jsou bispecifické protilátky monoklonálními konstrukty obsahujícími dvě vazebná místa. Tato místa slouží k vazbě na lymfomovou buňku (CD19, CD20) a T lymfocyt (CD3). V současnosti je v klinické praxi schváleno již několik generací těchto konstruktů.

Bispecifickou protilátkou první generace je **blinatumomab** (CD19 × CD3), který získal schválení pro terapii akutní lymfoblastové leukemie. Jeho nevýhodou je krátký biologický poločas, a proto vyžaduje podání ve formě kontinuální infuze. Pro léčbu DLBCL vzhledem k nízké účinnosti nebyl schválen.

Změna konformace molekuly imunoglobulinu umožnila vytvořit bispecifické protilátky druhé generace s delším poločasem eliminace a možností prodloužení intervalů mezi dávkami. **Glofitamab** (CD20 × CD3) byl úspěšně testován a schválen v léčbě R/R DLBCL s velice dobrými výsledky u pacientů po alespoň dvou liniích terapie (celková odpověď na léčbu 50 %) (15). Ke snížení incidence možných nežádoucích účinků se před první dávkou glofitamabu podává monoklonální protilátka anti-CD20 obinutuzumab.

Mezi další testované bispecifické protilátky (CD20 × CD3) druhé generace patří **mosunetuzumab**, schválený v léčbě R/R folikulárního lymfomu, **odronextamab**, a ze-

jména **epcoritamab**, který je nově schválen pro pacienty s R/R DLBCL. Epcoritamab je perspektivní díky možnosti subkutánního podávání a dobré tolerance i u starších pacientů. V současné době je testován v klinických studiích u pacientů již ve druhé linii léčby v kombinaci s různými chemoterapeutickými režimy založenými na gemcitabinu, platině apod. Léčebné protokoly s epcoritamabem jsou založeny na jeho stálém podávání až do progresi onemocnění, což může být spojeno s nižší kvalitou života pacientů, nutnými návštěvami hematologického pracoviště a vyšší cenou. Naproti tomu například glofitamab má omezený počet cyklů podání. Na druhou stranu ale kontinuální podávání epcoritamabu může být lepší zárukou dosažení déletrvající remise onemocnění.

Spektrum **nežádoucích účinků** bispecifických protilátek je podobné jako u CAR T-cell s mírně nižší incidencí CRS, a především neurotoxicity. Pacienti jsou však krátkodobě hospitalizováni při počátečních dávkách bispecifické protilátky v rámci tzv. ramp-up fáze (postupné navyšování dávky).

V současnosti probíhá diskuze ohledně prioritizace dvou léčebných modalit založených na aktivaci pacientova imunitního systému – **CAR T-buněk versus bispecifických protilátek**. Hlavní nevýhodou CAR T-cell je především délka výroby (4 až 8 týdnů od indikace pacienta k této terapii), často s nutností podání přemostující terapie k udržení kontroly onemocnění, a také nezbytná přítomnost viabilních T lymfocytů v čase jejich sběru pro výrobu produktu. Aktuálně jsou testovány tzv. rychlé CAR T-cell s dobou výroby do 1 týdne, a nově se zkouší i „allogenní“ dárcovské CAR T-cell. Ani jedna z těchto modalit ale zatím není schválena v klinické praxi. Naopak bispecifické protilátky mohou být použity „off-the-shelf“, tedy bez nutnosti čekání během výroby. K efektivitě bispecifických protilátek je ovšem nutná přítomnost viabilních T lymfocytů pacienta v době infuze. Ačkoliv je finanční nákladnost bispecifických protilátek o něco nižší ve srovnání s CAR T-cell terapií, zejména podávání epcoritamabu do progresi onemocnění s sebou nese značnou zátěž zdravotnického systému. V současné klinické praxi aktuálně převládá názor na prioritizaci CAR T-cell ve druhé linii terapie, a v případě