

zejména neutropenie a anémie, CRS ve 20 % a neurotoxicita u 27 %. Medián expanze CAR-T lymfocytů byl přibližně o řád vyšší než ve studii ZUMA-1, nejspíše vlivem lepšího funkčního profilu autologních T lymfocytů.

ZUMA-14 (17): V této multicentrické studii fáze 2 je u pacientů s LBCL podání axi-cel doplněno o rituximab (monoklonální protilátka proti CD20) nebo lenalidomid (imunomodulační lék ze skupiny imidů). Výsledky studie u 60 pacientů zatím nebyly publikovány.

ZUMA-19 (18): Multicentrická studie fáze 1/2 kombinující podání axi-cel a lenzilumabu, monoklonální protilátky proti růstovému faktoru granulocytů a makrofágů (GM-CSF). Dle očekávání došlo ke snížení výskytu CRS a neurotoxicity, kdy nebyl zaznamenán žádný případ jejich závažných forem. Po vyhodnocení prvních 6 pacientů byla studie bohužel ukončena, protože výrobce lenzilumabu se rozhodl iniciovat vlastní, randomizované klinické hodnocení tohoto přípravku.

Všechny uvedené studie jsou přehledně shrnuty v tabulce 2.

Zkušenosti z reálné klinické praxe

USA (19, 20): Do této retrospektivní multicentrické studie (7 center) bylo zařazeno celkem 122 pacientů léčených pomocí axi-cel. Během sledování s mediánem 10 měsíců byla dosažena ORR u 70 % a CR u 50 % nemocných. Ze závažných nežádoucích účinků stupně 3 a vyšších se CRS vyskytl ve 13 % a neurotoxicita ve 35 % případů. Medián PFS byl 4,5 měsíce, medián OS nebyl dosažen. Pacienti, kteří by splňovali indikační kritéria studie ZUMA-1 (tedy

přísněji vybraná podskupina), měli statisticky významně lepší CR, PFS a OS.

USA (21): Do této retrospektivní multicentrické studie (17 center) bylo zařazeno celkem 275 pacientů léčených pomocí axi-cel. Během sledování s mediánem 12,9 měsíců byla ORR dosažena u 82 % a CR u 64 % nemocných. Závažné nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší charakteru CRS se vyskytly u 7 % a neurotoxicita u 31 % pacientů. Nerelapsová mortalita činila 4 %. Medián PFS byl 8,3 měsíce, medián OS nebyl během sledování dosažen. Pacienti s horším výkonostním stavem dle ECOG a vyšší hladinou laktátdehydrogenázy (LDH) měli přežití zkrácené.

Francie (22): Tato retrospektivní studie analyzovala výsledky léčby u 116 pacientů, kterým byl podán axi-cel nebo tisa-cel. Během sledování s mediánem 8 měsíců došlo téměř u poloviny pacientů k selhání léčby a u poloviny z nich k časné progresi (do 1 měsíce od infuze CAR-T lymfocytů). PFS ve 12 měsících činilo 47 % a OS 67 %. Jako rizikový faktor pro časnou progresi byla v multivariční analýze vyhodnocena zvýšená hladina LDH, přítomnost více než jednoho extranodálního postižení a metabolicky aktivní nádor větší než 80 ml.

Německo (23): Do této retrospektivní analýzy bylo zařazeno celkem 203 pacientů léčených pomocí axi-cel a tisa-cel. ORR byla dosažena u 60 % a CR u 29 % nemocných. Závažný CRS stupně 3 a vyšší se vyskytl v 10 % a neurotoxicita v 7 % případů. Nerelapsová mortalita činila pouze 3 %. Jednoleté přežití bez známek nemoci (DFS) bylo stanoveno na 20 %, jednoleté OS pak na 53 %.

Česká republika (24): Fakultní nemocnice Brno je zatím jediné centrum certifikované pro léčbu pomocí přípravku axi-cel, a to již od roku 2019. Zkušenosti na prvních 15 léčených paci-

entech s PMBCL a DLBCL ukazují dosažení ORR v 69 % a CR v 46 %, dobrý bezpečnostní profil se zvladatelnou toxicitou (stupeň 3 a více CRS 0 %, ICANS 20 %) a dobrým přežitím (6měsíční PFS 69 % a OS 74 %).

Dostupné výsledky klinických studií a reálné praxe jsou shrnuty v tabulce 3.

Výhled do budoucna

V nejbližší době se pravděpodobně dočkáme dalších praktických zkušeností a výsledků probíhajících klinických studií. Zejména včasná a správná indikace pacientů je jedním z hlavních předpokladů úspěchu této moderní léčby (22).

Již v roce 2021 by měl být i v České republice dostupný **brexukabtagen autoleucl** (brexu-cel, Tecartus), lišící se oproti axi-cel pouze jednou změnou v procesu výroby (odstranění potenciálních lymfomových nebo leukemických buněk v odebraném produktu). Očekáváme, že přinese zlepšení také pro pacienty s lymfomem z plášťových buněk (25) nebo akutní lymfoblastickou leukemií (26).

Závěr

Buněčná terapie pomocí CAR-T lymfocytů přináší naději pro pacienty s opakovaně relabujícími non-hodgkinskými B lymfomy, kteří jsou jinak jen obtížně léčitelní jinými metodami. Moderní terapie s sebou přináší nové spektrum toxicity, která je však dobře zvladatelná a obvykle nezávažná. Včasná indikace a správný výběr pacientů mohou výsledky léčby ještě dále zlepšit.

Práce byla podpořena dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011 (FVZ UO). / The work was supported by a long-term organization development plan 1011 (FMHS).

Tab. 3. Publikované léčebné výsledky přípravku axi-cel

citace	indikace	linie	N	ORR	CR	PFS	OS
Locke, 2019 (10)	LBCL	3+	108	83 %	58 %	2R: 38 %	2R: 50 %
Jacobson, 2020 (11)	iNHL	3+	146	92 %	76 %	1R: 74 %	1R: 93 %
Jacobson, 2020 (12)	DLBCL	3+	28	75 %	46 %	6M: 50 %	6M: 71 %
Jacobson, 2020 (14)	LBCL	3+	61	76/53 %	64/36 %	NA	1R: 76/62 %
Neelapu, 2020 (16)	DLBCL vysoké riziko	1	15	93 %	80 %	NA	NA
Jacobson, 2020 (20)	LBCL	3+	122	70 %	50 %	1R: 40 %	1R: 67 %
Nastoupil, 2020 (21)	LBCL	3+	275	82 %	64 %	1R: 47 %	1R: 68 %
Vercellino, 2020 (22)	LBCL	3+	49 (ze 116)*	NA	NA	1R: 47 %	1R: 67 %
Bethge, 2021 (23)	LBCL	3+	98 (z 203)*	60 %	29 %	1R: 20 %	1R: 53 %
Folber, 2021 (24)	LBCL	3+	14	69 %	46 %	6M: 69 %	6M: 74 %

* uvedeny jsou souhrnné výsledky pacientů léčených preparáty axi-cel i tisa-cel

N = počet pacientů, ORR = celková léčebná odpověď, CR = kompletní remise, PFS = přežití bez progresie, OS = celkové přežití, LBCL = velkobuněčný B lymfom, iNHL = indolentní non-hodgkinský B lymfom, DLBCL = difúzní velkobuněčný B lymfom, 2R = 2leté, 1R = 1leté, 6M = 6měsíční, NA = neuvedeno