

Aktualita z Olomouckých hematologických dnů

Liso-cel jako nová CAR-T terapie v léčbě lymfomů v ČR

Lisokabtagen maraleucel (liso-cel) je přípravek cílený proti antigenu CD19 a je založen na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk. Od jiných přípravků buněčné terapie využívajících T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T) se liší především vyrovnaným poměrem buněk CD4+/CD8+, kostimulační doménou 4-1BB a některými dalšími charakteristikami, což dohromady přispívá k modulaci imunitní odpovědi a příznivému profilu toxicity.

MUDr. Juraj Ďuraš z Kliniky hematologie LF OU a FN Ostrava v úvodu symposia pořádaného během letošních Olomouckých hematologických dnů, s podporou společnosti BMS a pod předsednictvím doc. MUDr. Davida Belady, Ph.D., ze IV. interní hematologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové, zdůraznil, že příprava liso-celu začíná separací buněk CD4 a CD8, které jsou následně zpracovávány a distribuovány odděleně a přípravek je aplikován ve dvou injekcích. Výsledkem je podání konzistentních dávek CD8+ a CD4+ CAR-T-buněk s nízkou variabilitou jejich poměru.

Ve druhé linii léčby je liso-cel indikován u dospělých pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu nemoci v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoterapie první linie nebo kteří byli k této léčbě refrakterní.

Po dvou a více liniích systémové terapie je liso-cel indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (R/R) DLBCL, PMBCL a FL3B a nově také s R/R folikulárním lymfomem (FL).

STUDIE S LISO-CELEM VE 3. A VYŠŠÍ LINII LÉČBY R/R LBCL

Výsledky liso-celu jako terapie třetí a vyšší linie u pacientů s R/R velkobuněčnými B-lymfomy (LBCL), tedy DLBCL a dalšími

typy non-hodgkinských lymfomů, hodnotila jednoramenná studie TRANSCEND NHL 001 (Abramson et al., Lancet 2020). MUDr. Ďuraš zrekapituloval, že do ní byli zařazeni pacienti ve výkonnostním stavu ECOG PS 0–2, přičemž byla povolena předchozí transplantace krvetvorných buněk. Po lymfodepleční chemoterapii dostali infuze liso-celu, v iniciační fázi ve třech dávkových kohortách, finálně byla vybrána dávka 100×10^6 CAR-T buněk. Mezi primární cíle studie patřil výskyt nežádoucích účinků, pravděpodobnost výskytu toxicit limitujících dávku a celková míra léčebných odpovědí (*overall response rate* – ORR). Sekundární cíle zahrnovaly míru dosažení kompletní remise (*complete remission* – CR), dobu trvání odpovědi (*duration of response* – DOR), přežití bez progresu (*progression-free survival* – PFS) a celkové přežití (*overall survival* – OS). Sledování v rámci studie probíhalo po dobu 24 měsíců, dlouhodobé sledování zahrnuje až 15 let po ukončení léčby.

Finální data ze studie TRANSCEND NHL 001 jsou k dispozici od 270 pacientů. Medián jejich věku byl 63 let, polovina měla DLBCL blíže neurčený. Medián počtu předchozích linií byl 3, ze zařazených pacientů jich bylo 67 % refrakterních k chemoterapii a 44 % v předchozích liniích léčby nikdy nedosáhlo kompletní remise. Bridging terapie byla podána 59 % pacientů.

Podle nezávislého hodnocení dosáhlo po 2 letech trvání studie 73 % pacientů ORR, přičemž míra CR činila 53 %. Medián trvání léčebné odpovědi mezi re-

spondéry byl 23,1 měsíce, míra dosažení 2leté DOR činila 49,5 %. Pokud byla nejlepší léčebnou odpovědí CR, medián jejího trvání byl 26,1 měsíce, míra jejího 2letého trvání dosáhla 58,5 %.

Účinnost byla konzistentní ve všech podskupinách s výjimkou nižší účinnosti u pacientů s vyšším objemem nádorové masy (*sum of the product of perpendicular diameters* – SPD) – míra dosažení CR činila 32,9 vs. 61 % pro SPD ≥ 50 cm² vs. < 50 cm². S tím byla logicky spojená i nižší účinnost u pacientů s potřebou bridging terapie (CR 45,3 % oproti těm bez ní (CR 64,2 %). Naopak výrazně lepší výsledky zaznamenali pacienti s relabujícím onemocněním oproti těm, jejichž choroba byla refrakterní (CR 71,7 vs. 48,3 %).

Pokud jde o bezpečnost, MUDr. Ďuraš uvedl, že jakýkoli nežádoucí účinek v souvislosti s léčbou zaznamenalo ve studii TRANSCEND NHL 001 v prvních 90 dnech po podání liso-celu 74 % pacientů, závažných nežádoucích účinků stupně ≥ 3 bylo 35 %. Typicky se jednalo o hematologickou toxicitu v podobě neutropenie a anémie, dále o únavu a infekce. Po více než 90 dnech od podání liso-celu byly nežádoucí účinky přítomny již jen u 17 % pacientů, u 8 % byly stupně ≥ 3 , a jednalo se převážně o hematologickou toxicitu. Protrahovaná cytopenie přetrvávala u 37 % pacientů, což odpovídá datům ze studií s obdobnými přípravky.

Z imunitně podmíněných nežádoucích účinků spojených s léčbou liso-celcem byl u 42 % pacientů zaznamenán

syndrom uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome* – CRS), přičemž jeho závažné formy stupně ≥ 3 se vyskytly pouze u 2 % pacientů. Neurologická toxicita hodnocená podle kritérií CTCAE verze 4.03 byla přítomna u 30 % pacientů, v 10 % se jednalo o neurotoxicitu závažnou.

V programu loňského kongresu Americké hematologické společnosti byla již prezentována i 5letá data ze studie TRANSCEND NHL 001 (Abramson et al. ASH 2024, Poster 3125). Medián celkového přežití činil 27,5 měsíce, odhadovaná míra 5letého OS dosáhla 38 %. Z pacientů, kteří dosáhli CR, jich po 5 letech přežívá > 50 %.

Medián přežití souvisejícího s nemocí (*disease-specific survival* – DSS) což je ukazatel definovaný jako přežití bez nemoci (*disease-free survival* – DFS) po očištění od jiných příčin úmrtí než těch, které souvisejí s onemocněním, činil po 5 letech 67,8 měsíce a odhadovaná míra 5letého DSS byla 52 %.

STUDIE S LISO-CELEM VE 2. LINII LÉČBY R/R LBCL

MUDr. Ďuraš v další části svého sdělení zrekapituloval výsledky z randomizované klinické studie fáze 3 TRANSFORM prezentované v programu loňského výročního zasedání Americké společnosti klinické onkologie ASCO (Kamdar et al., ASCO 2024, Abstrakt #7013). Studie se zaměřila na hodnocení účinnosti a bezpečnosti liso-celu vs. standardní terapie ve 2. linii léčby primárně refrakterních nebo časně relabujících (do 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie) agresivních non-hodgkinských lymfomů. Zařazeni byli pacienti ve věkovém rozmezí 18–79 let, kteří splňovali výkonostní stav PS ECOG 0–1 a nevykazovali známky aktivního poškození centrální nervové soustavy. Také v této studii byla přípustná transplantace hematopoetických kmenových buněk. Účastníci byli randomizováni do dvou ramen v poměru 1 : 1 k podávání liso-celu, nebo ke standardní chemoterapii. Jak zdůraznil MUDr. Ďuraš, obě ramena (s liso-celem

i standardní chemoterapií) byla dobře vyvážená: medián věku byl 60 let, resp. 58 let, a 73 %, resp. 76 % pacientů bylo refrakterních k předchozí léčbě 1. linie.

Dosažená ORR byla významně vyšší u liso-celu než u chemoterapie (87 vs. 49 %) a CR dosáhlo ve stejném pořadí 74 vs. 43 % pacientů. Medián DOR nebyl u liso-celu dosažen, u standardní léčby činil 9,1 měsíce.

Ani medián PFS nebyl s liso-celem dosažen vs. 6,2 měsíce se standardní léčbou. Míra dnes již 36měsíční PFS činí 50,9 vs. 26,5 %; relativní riziko progresu nebo smrti liso-cel snížil o 58 %. V mediánu OS tak markantní rozdíl ve prospěch liso-celu není (mediánu dosud nebylo dosaženo v žádném rameni, 36měsíční OS 62,8 vs. 51,8 %). Jak ale zdůraznil MUDr. Ďuraš, je nutné zaznamenat, že výsledky OS nepochybně ovlivnila skutečnost, že ve studii TRANSFORM byl povolen cross-over, v rámci něž 62 % pacientů z ramene standardní léčby přešlo při zhoršení stavu do ramene s liso-celem.

Na předloňské mezinárodní konferenci o maligních lymfomech ICML v Luganu byla prezentována zajímavá analýza ze studie TRANSFORM (Nastoupil et al., ICML 2023, Abstrakt #138), v níž byly ORR a CR hodnoceny v kontextu s odpovědí na předchozí léčbu. Dosahovaná míra ORR i CR byla s liso-celem vždy vyšší, rozdíl mezi léčebnými rameny byly výraznější u pacientů s primárně refrakterním onemocněním, ale profitovali i ti s relabujícím onemocněním.

MUDr. Ďuraš uvedl, že to lze demonstrovat i na mediánech PFS. U pacientů s refrakterním onemocněním se s liso-celem oproti standardní chemoterapii jednalo o 19,2 vs. 4,9 měsíce, snížení relativního rizika o 56 %, 18měsíční PFS 50,9 vs. 25,1 %. U pacientů s relabujícím onemocněním nebyl medián PFS dosažen vs. 9 měsíců, snížení relativního rizika o 74 %, 18měsíční PFS 78,2 vs. 40,2 %.

Bezpečnost liso-celu byla ve studii TRANSFORM podobná jako ve studii TRANSCEND NHL 001. Jakýkoli z nežádoucích účinků zaznamenala většina

pacientů, dominovala hematologická toxicita následovaná nauzeou. Infekcí bylo více v rameni se standardní léčbou (15 % ve skupině liso-cel oproti 21 % u standardní léčby). Z imunitně podmíněných nežádoucích účinků byl CRS zaznamenán u 49 % pacientů, přičemž těžké formy stupně 3 se vyskytly pouze u 1 % a stupeň 4 nebyl zaznamenán vůbec. Neurotoxicita byla rovněž velmi nízká, celkově se vyskytla u 11 % pacientů, přičemž stupně 3 pouze u 4 %. Ani v tomto případě žádný pacient nedosáhl stupně 4. Ke zvládnutí nežádoucích účinků bylo u 23 % pacientů nutné použití tocilizumabu nebo jeho kombinace s kortikosteroidy.

Na závěr své části MUDr. Ďuraš shrnul, že léčba LBCL liso-celem ve třetí a vyšší linii je podle výsledků studie TRANSCEND NHL 001 spojena s dlouhodobým přežitím u významné části pacientů (medián OS 27,5 měsíce). U pacientů s CR dosahuje 5leté přežití až 58 %

Léčba LBCL liso-celem ve druhé linii ve studii TRANSFORM vedla ve srovnání se standardní záchranou terapií k signifikantně vyšší míře dosažení CR, k delšímu trvání léčebné odpovědi i k delšímu přežití bez progresu a projevil se i trend k lepšímu celkovému přežití (mediány DOR, PFS a OS při 3letém sledování nedosaženy, 3leté PFS 50,9 %, 3leté OS 62,8 %).

Léčba liso-celem je navíc spojena s předvídatelným bezpečnostním profilem a nízkým výskytem specifické imunitně podmíněné toxicity vyššího stupně.

PERSONALIZOVANÁ TERAPIE FL: KDE JE MÍSTO LISO-CELU V TERAPEUTICKÉM ALGORITMU?

Prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D., z Hemato-onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc v úvodu svého sdělení připomněl, že u pacientů s R/R FL stále existují nenaplněné medicínské potřeby – především u těch, kteří nesou znaky vysokého rizika. Agresivnější průběh choroby s charakteristikami časně progresu do

24 měsíců (POD24) po 1. linii léčby, dvojitě refrakterní choroby či s podezřením na histologickou transformaci je spojen se špatnými výsledky léčby. Trvání odpovědi a přežití se přitom snižují s každým dalším relapsem.

„S tím, jak nemocní s FL dostávají další a další linie terapie, je jejich osud stále ne- příznivější – zejména u těch, kteří jsou předlčeni konvenčními cytostatickými režimy a časně selhávají i navzdory vysoce dávkované terapii. Pokud byl pacient léčen cytostatiky, máme ve třetí linii tendenci volit necytostatické režimy, které mají s- možřejmě různou míru efektivity a před- stavují pro pacienta různou míru zátěže. Pokud se ale takoví pacienti dostanou až k CAR-T terapii, její efektivita je v případě folikulárního lymfomu ohromující,“ konstatoval prof. Procházka.

Dokumentoval to na výsledcích liso- celu v jednoramenné studii TRANSCEND FL, která měla podobný design jako již zmíněná TRANSCEND NHL 001. Zařazení byli pacienti s folikulárním lymfomem bez transformace, kteří byli léčeni nejméně dvěma předchozími liniemi. Primárním cílem byla nezávisle hodnocená míra ORR, dalšími cíli byly mj. OS, bezpečnost či kvalita života.

Prof. Procházka se zaměřil konkrétně na pacienty léčené ve studii TRANSCEND FL liso-celem v linii 3+. *„To plus je důležité, protože řada účastníků dostávala liso- cel ve vyšších liniích než třetí. Pokud tedy v reálné klinické praxi budeme léčit pacienty s FL liso-celem již ve třetí linii, naše výsledky určitě nebudou inferiorní oproti studii TRANSCEND FL – naopak, je tu určitá šance, že by mohly být i lepší,“* zdůraznil prof. Procházka.

Do uvedené analýzy bylo zařazeno 114 pacientů, z nichž 101 splňovalo kritéria pro hodnocení účinnosti. Jednalo se v podstatě o standardní populaci poměrně těžce předlčených nemocných s R/R FL, s nimiž se lze setkat v praxi – 64 % jich mělo double refrakterní onemocnění, 54 % mělo při předchozí chemoterapii časnou progresi POD24.

Studie dosáhla svého primárního cíle – míra ORR činila 97 % a byla konzistentně vysoká napříč všemi podskupinami pacientů. Pozoruhodné bylo, že téměř všichni respondéři (kromě 3) dosáhli CR (94 %).

„Onen obrovský rozdíl účinnosti liso- celu u FL oproti DLBCL je nesmírně zajímavý. Jestliže zde bylo řečeno, že míra CR u DLBCL činila s liso-celem ve třetí a vyšší linii plus minus 50 %, v případě FL šlo o 94 %. To je pro mě ve srovnání se studiemi s jinými léky téměř zázračný výsledek,“ konstatoval prof. Procházka.

Ze studie TRANSCEND FL jsou k dispozici již i 2letá data, která byla prezentována loni na kongresu Americké hematologické společnosti ASH (Nastoupil et al., ASH 2024, Abstract 4387). Podle nich dosahuje při léčbě R/R FL liso-celem 2letá míra DOR 74,6 %, PFS 72,5 % a OS 88,2 % – dokonce s náznakem možnosti dosažení platů. K potvrzení samozřejmě bude potřeba ještě dlouhodobější sledování.

„Pro mne osobně je z celé analýzy asi nejdůležitější zjištění, že 35 % pacientů má ještě po dvou letech od infuze detekovatelné CAR-T lymfocyty. Je skutečně fascinující, zvláště u takové indolentní nemoci, jakou je FL, že imunitní dozor CAR-T lymfocytů perzistuje a že kontrola nemoci je dlouhodobá. To je podle mě naprosto zásadní,“ připojil svůj komentář prof. Procházka.

Nežádoucí účinky léčby R/R FL liso-celem ve studii TRANSCEND FL byly očekávatelné. Podobně jako u DLBCL dominovala hematologická toxicita. Febrilní neutropenie se projevila jen u 8 pacientů, závažné nežádoucí účinky vyššího stupně než 3 byly kromě hematologické toxicity v podstatě raritní.

Neutropenií stupně 3 a více bylo po 29 dnech od podání liso- celu kolem 15 % (což je poměrně nízké číslo) a závažných cytopenií celkově bylo 22 %. K návratu na cytopenii stupně ≤ 2 došlo u naprosté většiny pacientů do 3 měsíců po infuzi.

Relativně nízká toxicita tak do jisté míry stírá hranice pro indikaci liso- celu

v kompetici třeba s bispecifickými protilátkami, protože, jak připomněl prof. Procházka, až dosud bylo zažitým pravidlem podávat terapii CAR-T spíše pacientům v lepším fyzickém stavu a s většími rezervami.

Pokud jde o imunitně podmíněné nežádoucí účinky, 85 % pacientů nemělo žádné neurologické účinky a 42 % pacientů nemělo ve studii vůbec CRS, a přesto dosáhli odpovědi. To je také zajímavý poznatek oproti léčbě DLBCL, kde je popisována korelace účinku s tíží CRS a kde je naopak alespoň nějaká epizoda CRS dobrá pro dosažení klinické odpovědi. To v případě FL evidentně neplatí.

Pozornost byla ve studii TRANSCEND FL věnována také výskytu infekcí a hypogamaglobulinemie, které mají potenciál prodlužovat pacientův pobyt v nemocnici a zvyšovat náklady na podpůrnou péči. Pacienti s R/R FL léčení liso-celem měli nízkou míru infekcí stupně ≥ 3 (10 %), hypogamaglobulinemie byla v den 29 kolem 50 % a substituce imunoglobulinů byla potřeba u 21 %.

Terapie CAR-T liso-celem tedy podle závěrů prof. Procházky poskytuje pacientům s FL ve 3. a vyšší linii léčby jasný klinický benefit a vysokou míru trvalých odpovědí s dlouhodobým přežitím. Unikátní je, že CAR-T buňky jsou detekovatelné u 35 % nemocných s FL i po 2 letech. Liso-cel má dobře známý bezpečnostní profil s nízkou mírou CRS stupně ≥ 3, neurologických nežádoucích účinků a infekcí a pacienti s FL z této léčby výrazně profitují.

CO VŠECHNO MŮŽE STÁT ZA VYVÁŽENOU ÚČINNOSTÍ A BEZPEČNOSTÍ LISO-CELU?

MUDr. František Folber, Ph.D., z Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno v posledním sdělení symposia dokumentoval, že velmi dobrou účinnost a bezpečnost liso- celu prokázanou ve studiích prakticky kopírují i data z reálné klinické praxe pre-

zentovaná loni a předloni na výročních kongresech Americké hematologické společnosti.

„I pacienti, kteří jsou starší 70 let, z této náročnější, léčby dobře profitují. Pokud bychom si chtěli něco zapamatovat, pak to, že liso-celem vyléčíme ve druhé linii přibližně polovinu a ve třetí linii asi třetinu pacientů,“ uvedl MUDr. Folber.

Poté názorně vysvětlil, co vše se na příznivém podílu účinnosti a bezpečnosti liso-celu může podílet.

Lisokabtagen maraleucel se skládá z purifikovaných CD8+ a CD4+ T-lymfocytů v definovaném poměru, které byly samostatně transdukovány *ex vivo* a které exprimují anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR). Ten je tvořen vazebnou doménou jednořetězcového variabilního fragmentu (scFv) myši CD19-specifické monoklonální protilátky (mAb; FMC63), transmembránovou doménou CD28, dále kostimulační koncovou doménou 4-1BB s CD3 zeta (ζ) signalizační doménou a nefunkčním zkráceným receptorem epidermálního růstového faktoru (EGFRt). Na účinnost i toxicitu má přitom vliv celá struktura CAR.

PROČ NA POMĚRU CD4/CD8 ZÁLEŽÍ?

Jak MUDr. Folber zjednodušeně vysvětlil, zatímco CD8+ T-lymfocyty hubí maligní buňky přímo, působení CD4+ T-lymfocytů je nepřímé – probíhá prostřednictvím produkce řady cytokinů, které aktivují další imunitní buňky, a ty poté teprve lymfom zabíjejí.

„Pokud je ve výsledném CAR-T produktu příliš mnoho CD8+ buněk, tedy příliš mnoho ‚vojáků‘, pacientovi hrozí například neurotoxicita, protože tyto buňky proniknou do mozku a působí tam problémy. Pokud je ale naopak v produktu příliš mnoho ‚šéfů‘, tedy CD4+ T-lymfocytů, může se stát, že nakonec nebudou

mít komu šéfovat a léčebná odpověď bude horší. Takže je to jako v životě – někdo musí pracovat a někdo to musí řídit a obojí musí být v rovnováze. Liso-cel to řeší tak, že není vyráběn jako směsný produkt, ale jako dva samostatné produkty s přesně definovaným množstvím CD4 a CD8 buněk, které se podávají odděleně,“ vysvětlil MUDr. Folber.

JAKÝ VLIV MÁ KOSTIMULAČNÍ DOMÉNA?

Liso-cel využívá jako kostimulační intracelulární doménu receptor 4-1BB, zatímco některé jiné schválené CAR-T terapie využívají kostimulaci přes CD28. „Zdálo by se, že kostimulace prostřednictvím CD28 a 4-1BB fungují stejně, ale ono je to trochu jinak. Pokud je na cílových buňkách nižší exprese CD19, což platí třeba pro DLBCL, CAR-T kostimulované přes 4-1BB přestávají působit, zatímco přes CD28 to funguje, protože takové CAR-T jsou závislé na daleko menším množství cílového antigenu. Na druhé straně tím, že se CD28 dobře aktivuje, u CD4+ T-lymfocytů to vyvolává daleko vyšší produkci cytokinů s vyšším rizikem CRS,“ popsal MUDr. Folber.

Kostimulace skrze 4-1BB indukuje pomalejší, ale déle trvající aktivaci T-lymfocytů – a jak již bylo řečeno, CAR-T buňky liso-celu u mnoha pacientů perzistují i po 2 letech, což přispívá k udržení celkové léčebné odpovědi i kompletních remisí. Pomalejší kinetika aktivace T-buněk u CAR-T s kostimulační doménou 4-1BB se odráží i v pozdějším nástupu a nižší intenzitě časných nežádoucích účinků a je spojována s nižší neurotoxicitou.

Na řečnickou otázku, zda tedy vyhrává spíše 4-1BB, nebo CD28, si MUDr. Folber sám odpověděl že u liso-celu mohou vyhrát oba – díky modifikaci, kdy 4-1BB slouží pro kostimulaci a CD28 se uplatňuje v transmembránové doméně.

K ČEMU JE DOBRÁ TRANSMEMBRÁNOVÁ DOMÉNA?

Jak vysvětlil MUDr. Folber, mohlo by se zdát, že transmembránová doména CAR nic nestimuluje, nic neaktivuje a vlastně nic zásadního „nedělá“. Ale není tomu tak. Receptor CAR se aktivuje dimerizací a CD28 se v transmembránové části CAR také dimerizuje, čímž přispívá k daleko lepší aktivaci receptoru.

CAR s transmembránovou doménou CD28 navíc může tvořit heterodimery s přirozeným CD28 receptorem T-lymfocytu. Důsledkem je přitažení molekul CD28 do imunologické synapse při kontaktu CAR-T buňky s nádorovou buňkou, což zesiluje signalizaci.

A CO SPACER A JEHO ROLE VE STRUKTUŘE CAR?

Spacer (tzv. hinge region) je u liso-celu na rozdíl od jiných CAR-T produktů odvozen z imunoglobulinu IgG4. Jedná se o část extracelulární domény CAR, která spojuje variabilní vazebné domény (scFv) s transmembránovou doménou a zajišťuje potřebný odstup a flexibilitu pro navázání antigenu.

„Přestože spacer budí zdání nevýznamnosti, ve skutečnosti na jeho délce závisí, jak se receptor konformuje a aktivuje,“ vysvětlil MUDr. Folber. IgG4-hinge u liso-cel zajišťuje dostatečnou flexibilitu a délku, aby se scFv zaměřený proti CD19 mohl optimálně navázat na cílový antigen na povrchu nádorové buňky a umožnil vytvoření pevné imunologické synapse.

Závěrem tedy mohl MUDr. Folber konstatovat, že liso-cel má dobrou účinnost a nízkou toxicitu. Na vyvážení jeho účinnosti a toxicity má vliv stabilní poměr buněk CD4+/CD8+ a na výsledném efektu léčby se podílí celá struktura CAR.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.