

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: HEMATOLOŠKI RAKI – KAJ JE PRESEGLO PRIČAKOVANJA?

Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med., Rozala Arko, dr. med.  
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Čeprav se je preživetje bolnikov s hematološkimi malignomi v zadnjih treh desetletjih podaljšalo na račun zdravljenj s konvencionalno sistemsko terapijo in presaditvijo krvotvornih matičnih celic, se bolezen pri številnih bolnikih kljub zdravljenju ponovi. Nadaljnje povečevanje intenzivnosti tovrstnega zdravljenja onemogočata tako prehuda toksičnost uporabljenih zdravil kot tudi že doseženi plato njihove učinkovitosti, zaradi česar obstaja stalna zahteva po novih, učinkovitejših, manj toksičnih in bolj usmerjenih terapevtskih pristopih. Takšne terapije predstavljajo tarčna zdravljenja in novi imunoterapevtski pristopi.

Od leta 2016 naprej je področje sistema zdravljenja hematoloških rakov (levkemije, limfomi, multipli mielom) doživelo nekaj prebojev, ki niso le izboljšali izidov – v določenih podskupinah bolnikov so dejansko presegli pričakovanja, tudi v smislu “funkcionalnega ozdravljenja” pri sicer neozdravljivih boleznih.

## **Uvod**

Ne glede na izboljšave na področju zgodnjega odkrivanja raka na račun razvoja novih tehnik in bioloških označevalcev ter napredek preventivnih programov in navkljub izboljšanim lokalnim metodam zdravljenja bo vedno ostala precejšnja skupina bolnikov, ki bo nujno potrebovala učinkovito sistemsko zdravljenje. Na področju klasičnih citostatikov so novi učinkoviti citostatiki prej izjema kot pravilo, tako da sistemsko zdravljenje vse bolj temelji na novih tarčnih zdravilih in imunomodulatornih pristopih. Zato lahko za zdravljenje te skupine bolnikov predvidimo dva enako pomembna scenarija.

Prvi scenarij je reaktivacija mehanizmov delovanja imunskega sistema pri bolnikih, ki imajo po uspešnem lokalnem zdravljenju majhno preostalo tumorsko breme. S takšnim pristopom bodo aktivirani mehanizmi imunskega sistema sposobni nadzirati preostale rakave celice, kar bo vodilo v uničenje in odstranitev vseh preostalih rakavih celic. Tovrsten pristop vključuje prvenstveno različne vrste tumorskih cepiv, ki omogočijo ponovno vzpostavitev imunske obrambe bodisi na račun zmanjšanja ali izničenja

imunске zavore ali s povečevanjem delovanja imunskih efektorskih celic, pa tudi uporabo zaviralcev (redkeje stimulatorjev) kontrolnih točk imunskega sistema (angl. checkpoint inhibitors) ter CAR-T celic oziroma drugih metod adoptivnega celičnega prenosa. Kot osnova oblika imunoterapije je že tri desetletja znana uporaba golih monoklonskih protiteles, ki delujejo na različne, s tumorji povezane antigene. Ker so samostojno aplicirana protitelesa večinoma relativno malo učinkovita, se je njihova uporaba razširila na kombinacije s klasično citostatsko terapijo oziroma na uporabo protiteles, konjugiranih s celičnimi toksini ali konjugiranih z radionuklidi. Eden od obetajočih pristopov je tudi uporaba bispecifičnih protiteles. Bispecifična protitelesa so fuzijski proteini, sestavljeni iz delov dveh različnih protiteles. Od teh se en variabilni fragment veže na ustrezen antigen na tumorski celici (npr. CD19), drugi pa na CD3 podenoto kompleksa T-celičnega receptorja na limfocitu T. To povzroči aktivacijo citotoksičnih limfocitov T neodvisno od MHC razreda I.

Terapevtska tumorska cepiva so oblikovana z namenom sproženja imunskega odgovora na za tumor specifične antigene, kar privede do uničenja tumorskih celic, ki nosijo te antigene. Poseben postopek na tem področju je imunotransplantacija, ki je bila v fazi preskušanja pri limfomu plašnih limfocitov. Bolnikove lastne tumorske celice so aktivirane z imunomodulatorjem in nato uporabljene kot cepivo pri bolnikih v remisiji po kemoterapiji. Limfocite T odvzamejo bolniku in jih vračajo skupaj z matičnimi celicami po visokozonski kemoterapiji.

Obetajoč pristop v imunoterapiji hematoloških malignomov predstavlja tudi uporaba zaviralcev (redkeje stimulatorjev) kontrolnih točk imunskega sistema (angl. immune checkpoint inhibitors). Ta protitelesa delujejo zaviralno na zaviralne mehanizme imunskega sistema. Posledično lahko imunski sistem razvije ustrezen odgovor na rakavo bolezen. Z blokado teh zaviralnih molekul/mehanizmov zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema sprostijo oziroma ojačajo pre-eksistentni protitumorski imunski odgovor. Izjemoma lahko protitelesa delujejo tudi stimulatorno na aktivacijske mehanizme imunskega sistema (npr. protiteleso proti CD27, protiteleso proti 4-1BB/CD137).

Pri adoptivnem prenosu celic T bolniku odvzamejo celice T, jih gensko spremenijo ali kemično obdelajo, da povečajo njihovo aktivnost, in jih vračajo bolniku z namenom izboljšati protitumorski imunski odgovor. Posebna oblika tega pristopa je terapija s celicami T s himernim antigenskim receptorjem (angl. chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy), ki se je izkazala kot posebno učinkovita pri limfoproliferativnih boleznih. Bolniku odvzamejo celice T in jih gensko spremenijo, da izražajo receptor, ki prepozna specifični antigen (npr. CD19) na limfomskih celicah. Receptor je označen kot himeren, saj ga normalno ne najdemo na celicah T. Pomnožene gensko spremenjene celice T zatem vračajo bolniku, kjer uničujejo limfomske celice.

Drugi scenarij pride v poštev pri bolnikih, pri katerih obseg rakave bolezni presega kapacitete učinkovitega nadzora s strani imunskega sistema. V tem primeru je potrebna uporaba učinkovite tarčne terapije z direktnim zaviralnim delovanjem na rast in širjenje rakavih celic. Predpogoj za takšno zdravljenje je seveda temeljito in natančno poznavanje mehanizmov nastanka specifične vrste (oz. specifičnih vrst) raka in njihovega obnašanja. Poleg primarnih tarčnih terapij, ki bodo usmerjene proti najpogostejšim specifičnim spremembam v rakasti celici (zavora delovanja celičnih receptorjev, zavora prenosa signalov v citoplazmi, zavora celičnega cikla, modulacija programirane celične smrti, antiangiogeno in antivaskularno delovanje, zavora invazije rakavih celic v tkiva in organe, interakcija s telomerami in aktivnostjo telomeraz, kot tudi zavora delovanja histonske deacetilaze, zavora proteasoma, in druge) bo potreben tudi razvoj in uporaba sekundarnih tarčnih terapij. Takšne terapije bodo usmerjene proti manj pogostim tarčam (specifičnim spremembam v rakasti celici) v isti ali drugi signalni poti z namenom preprečiti pojav rezistence na primarno tarčno terapijo in izboljšati njeno učinkovitost.

Oba scenarija ostajata aktualna. Napredek, ki smo ga doživeli v zadnjem desetletju, pa večinoma ostaja za pričakovanji.

### **Napoved 2016 za naslednje desetletje (povzeto iz prispevka 2016)**

V naslednjih 10 letih bo sistemsko zdravljenje doživelo nadaljnjo ekspanzijo – sicer bolj skromno na področju konvencionalnih zdravljenj in ekspotencialno rast na področju sekundarnih ali celo terciarnih tarčnih terapij. Ker pa so konvencionalna zdravljenja na področju nekaterih hematoloških malignomov, kot so npr. Hodgkinovi limfomi in nekateri agresivni neHodgkinovi limfomi, precej učinkovita, bo verjetno tovrstno zdravljenje še naprej ostalo temelj sistema zdravljenja teh tipov raka. Pri drugih vrstah pa bodo prevladovali tarčne terapije bodisi samostojno, v kombinaciji s konvencionalno terapijo ali v kombinaciji s sekundarno tarčno terapijo in imunoterapevtski pristopi v točno določenem zaporedju.

Izboljšana diagnostika – kot npr. določanje genskih profilov različnih vrst hematoloških malignomov – bo hkrati tudi omogočila natančnejši izbor bolnikov, ki so primerni za določena tarčna zdravljenja ali posamezne imunoterapevtske pristope. Pričakujemo vsekakor boljše izide zdravljenj v smislu večjega deleža odgovorov na zdravljenje, daljšega trajanja odgovora in tudi več ozdravitev. Zaradi usmerjenega delovanja tarčnih zdravil bo tudi neželenih učinkov zdravljenja manj. Na področju toksičnosti imunskih terapij pa je potrebnih še veliko raziskav, da bomo lahko bolje prepoznavali in obvladovali doslej nepoznane neželene učinke. Z izboljšano diagnostiko bo možna tudi natančnejša ocena dosežene remisije in s tem individualno načrtovanje zaporedja terapij pri konkretnem bolniku.

## Realno stanje 2026

### CAR-T celična terapija

CAR-T celična terapija je v svetu presegla pričakovanja glede učinkovitosti. Prvič je bila tovrstna terapija odobrena 2017 za zdravljenje ponovljenih in neodzivnih primerov B-celične akutne limfoblastne levkemije (B-ALL) in difuznega velikoceličnega limfoma B (DVCLB). Odzivi na tovrstno zdravljenje dosegajo pri DVCLB 80 do 90 % pri predhodno (primarno) neodzivnih bolnikih, vendar to velja samo za določene preparate, in sicer aksikabtagen ciloleucel in lisokabtagen maraleucel, ne pa tudi za tisagenlecleucel, ki je edini na voljo v Sloveniji z indikacijo za tretjo linijo zdravljenja DVCLB. Zdravljenja z ustreznimi CAR-T celičnimi preparati pri primarno neodzivnih DVCLB privedejo do dolgotrajnih remisij (tudi več let) pri nekaj manj kot polovici bolnikov, kar daleč presega rezultate zdravljenj z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic po predhodnem reševalnem zdravljenju. Vsaj del teh bolnikov z dolgotrajnimi remisijami po CAR-T terapiji lahko obravnavamo kot ozdravljene.

Žal tudi akademski CAR-T celični produkti v Sloveniji še vedno niso na voljo. Ravno tako niso na voljo preparati, ki so bili s strani FDA in EMA odobreni za zdravljenje drugih podtipov limfomov – npr. za kronično limfocitno levkemijo lisokabtagen maraleucel, za folikularni limfom tisagenlecleucel, za primarni mediastinalni velikocelični limfom B tisagenlecleucel, za limfom plaščnih celic breksukabtagen autoleucel.

Zdravljenje ponovljenih in neodzivnih multiplih mielomov (diseminiranih plazmocitomov) s CAR-T celično terapijo, usmerjeno proti BCMA (B-celični maturacijski antigen) z idekabtagen vicleucelom in ciltakabtagen autoleucelom, se je ravno tako izkazalo kot učinkovito, zlasti pri zdravljenju ekstrapredularnih lezij, vendar prva učinkovina v Sloveniji ni na voljo, druga pa je bila ravnokar uvrščena na listo zdravil.

CAR-T celična terapija, usmerjena proti CD19, je ravno tako dokaj učinkovita v primeru ponovljene in neodzivne B-ALL (breksukabtagen autoleucel in obekabtagen autoleucel), saj privede do 60- 80-% enoletnega preživetja zdravljenih bolnikov, zlasti otrok in mladih odraslih. Nobeno od teh zdravil v Sloveniji ni dostopno.

CAR-T celična terapija načeloma pomeni, vsaj pri delu bolnikov s ponovljenimi ali neodzivnimi hematološkimi malignomi, prehod iz paliativnega pristopa v kurativno opcijo zdravljenja, predvsem pa zagotavlja bolnikom, ki dosežejo remisijo, dramatično izboljšanje kakovosti življenja zaradi prekinitve začaranega kroga ponovnih (večinoma slabo uspešnih) zdravljenj. Kljub kurativni opciji zdravljenja s CAR-T celično terapijo pa potencialno nevarnost za neuspeh tovrstnega predstavlja možnost izgube tarčnega antigena na tumorskih celicah (CD19 pri DVCLB, folikularnem limfomu, limfomu plaščnih celic, kronični limfocitni levkemiji ali B-ALL, BCMA pri multiplim mielomu...).

Tovrstno zdravljenje spremljajo tudi resni neželeni učinki, ki pa so po dosedanjih izkušnjah s tisagenlecleucelom obvladljivi s skrbnim spremljanjem bolnikov in pravočasnim ukrepanjem v skladu z izdelanimi protokoli. Glavna neželena učinka CAR-T celične terapije sta sindrom sproščanja citokinov in nevtoksičnost, posredovana z imunskimi celicami, ki ju opažamo tudi pri zdravljenju razširjenih ponovljenih agresivnih limfomov z bispecifičnimi protitelesi. Natančnejša razlaga obeh neželenih učinkov, in ukrepanja ob njih, presega namen tega prispevka.

Poleg cene (cena za zdravljenje enega bolnika s tisagenlecleucelom znaša 239.000 eur) predstavlja CAR-T celična terapija resen izziv tudi glede logistike – pomemben je ustrezen čas odvzema limfocitov T, da le-ti ne bodo okvarjeni zaradi predhodnih terapij, čakanje na izdelavo CAR-T celičnega produkta cca. 6 tednov in v tem obdobju nadzorovanje predhodno neodzivne maligne bolezni.

### Bispecifična protitelesa

Bispecifična protitelesa so fuzijski proteini, sestavljeni iz delov dveh različnih protiteles. Od teh se en variabilni fragment veže na ustrezen antigen na tumorski celici (npr. CD19, CD20), drugi pa na CD3 podenoto kompleksa T celičnega receptorja na limfocitu T. To povzroči aktivacijo citotoksičnih limfocitov T, neodvisno od MHC razreda I.

Primeri učinkovitih bispecifičnih protiteles za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega DVCLB so glofitamab (antiCD20xantiCD3), eporitamab (antiCD20xantiCD3) in manj mosunetuzumab (antiCD20xantiCD3), ki je indiciran predvsem za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega folikularnega limfoma v tretji liniji zdravljenja. Glofitamab je indiciran za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega DVCLB v monoterapiji v tretji ali kasnejši liniji zdravljenja, odobren je tudi za drugo linijo zdravljenja v kombinaciji s shemo GemOx. Eporitamab ima enako indikacijo kot glofitamab v monoterapiji, aplikacije so bolniku bolj prijazne, saj so podkožne, indiciran je tudi za zdravljenje ponovljenih in neodzivnih folikularnih limfomov. Žal v Sloveniji še nima dovoljenja za uporabo. Indikacijo za uporabo mosunetuzumaba smo opisali zgoraj.

Blinatumomab (antiCD19xantiCD3) je indiciran za zdravljenje odraslih in otrok s ponovljeno ali neodzivno B-ALL, vključno s tistimi s pozitivnim kromosomom Philadelphia (Ph+), kot samostojno zdravljenje.

Teklistamab (antiBCMAxantiCD3) je kot monoterapija indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim multiplim mielomom (diseminiranim plazmocitomom) v sklopu četrte linije zdravljenja.

Obetavno zdravilo cevostamab (antiFcRH5xantiCD3) je še v fazi preskušanja za zdravljenje multiplega mieloma.

Tudi zdravljenje z bispecifičnimi protitelesi spremljajo neželeni učinki – prvenstveno sindrom sproščanja citokinov in nevrotoksičnost, posredovana z imunskimi celicami, ki ju enako kot pri CAR-T celični terapiji obvladujemo s skrbnim spremljanjem bolnikov in pravočasnim ukrepanjem v skladu z izdelanimi protokoli. Poleg vsega je pri blinatumomabu problematičen izjemno kratek razpolovni čas zdravila, ki zahteva 28-dnevno neprekinjeno infuzijo zdravila v vsakem ciklusu.

Prednosti bispecifičnih protiteles pa so njihova učinkovitost tudi po neuspehu s CAR-T celičnim zdravljenjem, takojšnja uporaba pri bolniku, ki ima ustrezno indikacijo, brez potrebe po 6-tedenskem čakanju na izdelavo produkta in dobra učinkovitost v poznih linijah zdravljenja pri limfomih in pri multiplem mielomu. Po učinkovitosti se približujejo CAR-T celični terapiji brez zahtevnih logističnih postopkov, ki so nujni pri CAR-T celični terapiji, in s tem posledično omogočajo imunoterapevtske pristope širši populaciji.

### Tarčna zdravila

Izjemen napredek na področju molekularne biologije je omogočil prepoznavo in opredelitev specifičnih molekularnih sprememb, ki so značilne za posamezno vrsto raka, in s tem posledično razvoj specifičnih molekul, ki lahko ciljano delujejo na točno določeno populacijo rakavih celic z zanemarljivim ali minimalnim neželenim delovanjem na zdrave celice. Po definiciji izraz tarčna terapija obsega vsako specifično delovanje proti dobro znanim tarčam, ki so značilne za rakave celice ali njihovo okolje in vključuje različne pristope, kot so: zavora delovanja celičnih receptorjev, zavora prenosa signalov v citoplazmi, zavora celičnega cikla, modulacija programirane celične smrti (apoptoze), antiangiogeno in antivaskularno delovanje, zavora invazije rakavih celic v tkiva in organe, interakcija s telomerami in aktivnostjo telomeras, kot tudi zavora delovanja histonske deacetilaze, zavora proteasoma, in druge.

### Zaviralci Brutonove tirozinske kinaze

Prvi registrirani zaviralec Brutonove tirozinske kinaze (BTK) ibrutinib ima indikacijo za zdravljenje KLL in limfoma plaščnih celic, ter Waldenstroemove makroglobulinemije – večinoma ponovljene bolezni, izjemoma pri KLL v prvem zdravljenju. Zaradi neželenih učinkov (predvsem pojava atrijske fibrilacije in hipertenzije) so pri zdravljenju limfomov v uporabi tudi zaviralci Brutonove tirozinske kinaze kasnejših generacij – akalabrutinib, zanubrutinib in, v primeru neuspeha naštetih, nekovalentni zaviralec Brutonove tirozinske kinaze – pirtobrutinib. Uporaba naštetih zaviralcev je privedla do signifikantnega izboljšanja rezultatov zdravljenja tako KLL kot limfoma plaščnih celic. Učinkoviti so v monoterapiji, kot tudi v kombinaciji z anti-CD20 protitelesi. Zdravljenja so bolniku prijazna, v obliki tablet, vendar jih v monoterapiji bolniki jemljejo

dolgotrajno (več let), če so učinkovita. Dokaj pogosti neželeni učinki (poleg kardioloških) so tudi okužbe in krvavitve.

#### Zaviralci BCL2

Venetoklaks je indiciran za zdravljenje prognostično neugodne KLL v prvi in kasnejših linijah zdravljenja in v kombinaciji z azacitidinom, decitabinom ali nizkimi odmerki citarabina pri novoodkriti akutni mieloični levkemiji za bolnike starejše od 75 let, ki so neprimerni za intenzivno kemoterapijo. V primeru KLL se ga lahko uporablja v kombinaciji z anti-CD20 protitelesi (rituksimab, obinutuzumab) ali akalabrutinibom, kar v primeru kombinacije z anti-CD20 protitelesi omogoča časovno omejeno zdravljenje namesto zdravljenja do progressa bolezni, kar velja za monoterapijo z venetoklaksom. Pri KLL so bile ob uporabi venetoklaksa potrjene dolgotrajne remisije z negativno minimalno rezidualno boleznijo.

#### Zaviralci FLT3, IDH1/2

Zelo učinkovite kombinacije zaviralcev FLT3 (midostaurin in gilteritinib), zaviralcev IDH1/2 (IDH 1 – ivosidenib, IDH2 – enasidenib), ter zaviralca BCL2 (venetoklaks), pogosto v kombinaciji s kemoterapijo, so signifikantno izboljšale izide zdravljenja pri mutiranih in ponovljenih akutnih mieloičnih levkemijah, tudi pri bolnikih, ki niso primerni za agresivna zdravljenja. Omogočajo prehod s kemoterapije na tarčno zdravljenje.

#### Sledenje minimalne rezidualne bolezni

Sledenje minimalne rezidualne bolezni (MRD) omogočajo (zlasti pri levkemičnih oblikah hematoloških malignomov) metode, kot so sekvenciranje naslednje generacije in pretočno-citometrične metode. MRD-negativno stanje je bilo pri različnih hematoloških malignomih dokazano povezano z dolgotrajno remisijo, kar logično vodi v prilagajanje zdravljenja glede na ugotovljeno MRD. Takšen način vodenja zdravljenja omogoča deeskalacijo zdravljenja v primeru MRD-negativnega stanja, po drugi strani pa tudi natančnejšo napoved prognoze bolnika.

#### Kombinacije in zaporedje zdravljenj

Pomemben doprinos k ugodnemu izhodu zdravljenj hematoloških malignomov prinašajo tudi ustrezne kombinacije zdravil, ki po eni strani povečujejo učinkovitost zdravljenja in po drugi strani omogočajo časovno omejeno zdravljenje. Pomembno je tudi zaporedje zdravljenj, npr. uporaba bispecifičnih protiteles po CAR-T celični terapiji. Tako kombinacije zdravljenj kot ustrezna zaporedja zdravljenj omogočajo bolj dolgotrajen nadzor nad boleznijo – npr. KLL posledično postane kronična bolezen z

bistveno daljšim potekom. Pri nekaterih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno boleznijo lahko s tovrstno strategijo dosežemo funkcionalno ozdravitev.

Funkcionalna ozdravitev maligne bolezni pomeni doseganje stanja, kjer je bolezen pod nadzorom, bolnik pa živi kakovostno življenje brez zaznavnih simptomov ali napredovanja bolezni, čeprav maligna bolezen ni nujno popolnoma izginila.

### **Kaj je res presešlo pričakovanja**

CAR-T terapija z dobrim in dolgotrajnim odgovorom na zdravljenje pri bolnikih z izčrpanimi terapevtskimi možnostmi. Bispecifična protitelesa – skoraj enaka učinkovitost kot CAR-T terapija brez logističnih težav CAR-T terapije.

Popoln prehod s klasične kemoterapije na zdravljenje brez citostatikov – primer KLL.

### **Omejitve v Sloveniji**

Nezadostna dostopnost do komercialne CAR-T terapije, poleg tega akademski CAR-T pripravek še ni na voljo.

Zdravljenje z epkoritamabom, ki ga je možno aplicirati podkožno, ni odobreno.

Nesorazmerna razporeditev kadrovskih kapacitet za zdravljenje hematoloških malignomov – trenuten problem je resna kadrovska podhranjenost Oddelka za zdravljenje bolnikov z malignimi limfomi na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Pomanjkanje skupnega načrtovanja razporeditve kadrov in vizije dela v prihodnosti med hematološkimi oddelki v Sloveniji.

### **Realističen pogled v prihodnost in zaključek**

Kljub napredku na področju systemskega zdravljenja hematoloških malignomov večina bolezni še vedno ni dokončno ozdravljivih. Zdravljenja so kompleksna in zelo draga. Vodenje zdravljenja zahteva dobro izobraženega internista onkologa oziroma hematologa, za vzgojo takšnega strokovnjaka je potrebnih 6 do 10 let. Problem pri vodenju so predvsem bolniki s ponovljeno ali neodzivno boleznijo.

K učinkovitosti zdravljenja bi precej pripomogla izboljšana diagnostika – kot npr. določanje genskih profilov različnih vrst hematoloških malignomov, kar bi hkrati omogočilo natančnejši izbor bolnikov, ki so primerni za določena tarčna zdravljenja ali posamezne imunoterapevtske pristope. Z izboljšano diagnostiko bi bila možna tudi natančnejša ocena dosežene remisije in s tem individualno načrtovanje zaporedja terapij pri konkretnem bolniku. Vse to še ni celostno integrirano v obravnavo bolnikov s hematološkimi malignomi.

Optimistično tudi v naslednjih 10 letih pričakujemo boljše izide zdravljenj v smislu večjega deleža odgovorov na zdravljenje, daljšega trajanja odgovora in več ozdravitev. Zaradi logistične zahtevnosti in cene CAR-T terapij lahko zelo verjetno pričakujemo bolj množično uporabo bispecifičnih protiteles namesto CAR-T terapij. Glede na usmerjeno delovanje tarčnih zdravil lahko pričakujemo manj nespecifičnih neželenih učinkov zdravljenja. Žal je naše poznavanje toksičnosti imunskih terapij še vedno nezadostno, zato so potrebne dodatne raziskave za boljše prepoznavanje in obvladovanje doslej nepoznanih neželenih učinkov.

## Viri in literatura

1. JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara. Razvojni trendi v onkologiji - onkologija čez desetletje: sistemsko zdravljenje hematoloških malignomov. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), et al. Razvojni trendi v onkologiji - onkologija čez desetletje: izbrana poglavja in državni program obvladovanja raka 2017-2021: zbornik: 29. onkološki vikend, Portorož, 9. in 10. december 2016. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut, 2016. Str. 82-87. ISBN 978-961-6071-99-4. Digitalna knjižnica Slovenije - dLib.si, DIRROS. [COBISS.SI-ID 2538875].
2. GHAFARI, Kazem, HASAN-ABAD, Amin Moradi, ETEDALI, Masoud, ALIZADEH, Shaban, GHASEMI, Ali. Hematologic malignancies and an overview of emerging therapies for hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Treatment and Research Communications* 2026; 46: 101074. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2025.101074>.
3. ARKO, Rozala, JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara (urednik), BOLTEŽAR, Lučka (urednik). Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. 6. elektronska izd. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2026. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (120 str.)), tabele. ISBN 978-961-7248-19-7. <https://www.onko-i.si/priporocila>. [COBISS.SI-ID 265646851].
4. LICA, Jan Jakob, PRADHAN, Bhaskar, SAFI, Kawthar, JAKÓBKIEWICZ-BANECKA, Joanna, HELLMANN, Andrzej. Promising Therapeutic Strategies for Hematologic Malignancies: Innovations and Potential. *Molecules* 2024; 29: 4280. <https://doi.org/10.3390/molecules29174280>.
5. NOVAKOVIĆ, Srdjan, HOČEVAR, Marko, JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara, STROJAN, Primož, ŽGAJNAR, Janez, NOVAKOVIĆ, Srdjan (urednik), HOČEVAR, Marko (urednik), JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara (urednik), STROJAN, Primož (urednik), ŽGAJNAR, Janez (urednik), JUG-HARTMAN, Maja (urednik). *Onkologija : raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009. 425 str., ilustr. ISBN 978-961-01-0744-6. [COBISS.SI-ID 246033664].