

CAR-T lymfocyty v terapii ne Hodgkinových lymfomů

MUDr. Kamila Polgárová, Ph.D. | MUDr. Tereza Líkařová | prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

Souhrn: T lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem jsou v terapii refrakterních či relabovaných agresivních B-ne Hodgkinových lymfomů v České republice využívány již několik let. Jejich využití se na základě dostupných dat dále rozšiřuje do časnějších léčebných linií – některé produkty již mají v ČR schválené použití i ve druhé léčebné linii difuzního velkobuněčného lymfomu; objevují se data i pro využití v první linii. Současně se rozšiřuje spektrum diagnóz, u nichž se tato moderní terapie využívá – schváleno je použití pro lymfom z pláštových buněk i pro folikulární lymfom. Dat z klinického zkoušení i z praxe dramaticky přibývá. Lze tak očekávat, že využití této imunoterapie bude v různých patientských populacích narůstat. I přes vysokou efektivitu ve srovnání s konvenční chemoterapií, především ve vyšších liniích a u rizikových nemocných, má i tato moderní léčba své specifické nežádoucí účinky a její účinnost je ovlivněna širokým spektrem různých faktorů.

Klíčová slova: B-ne Hodgkinové lymfomy, lymfom z pláštových buněk, folikulární lymfom, T lymfocyty, studie

Role imunitního systému v protinádorové surveillanci je už dlouho známa a snahy o jeho aktivaci s cílem indukce protinádorového léčebného efektu sahají do poloviny minulého století [1]. První skutečnou revoluci však přinesl až objev rituximabu a jeho zařazení do konvenční terapie CD20+ lymfomů.

Bouřlivý rozvoj molekulární biologie a biotechnologií pak v posledních desetiletích vedl k objevu dalších molekul, jejichž antitumorózní účinek je založen právě na rekrutaci nebo aktivaci imunokompetentních buněk s cílenou destrukcí buněk nádorových. Tento terapeutický princip se mimo jiné uplatňuje u bi- (a tri-)specifických protilátek, inhibitorů kontrolních bodů či u buněk nesoucích tzv. chimérický antigenní receptor.

Princip terapie CAR-T buňkami

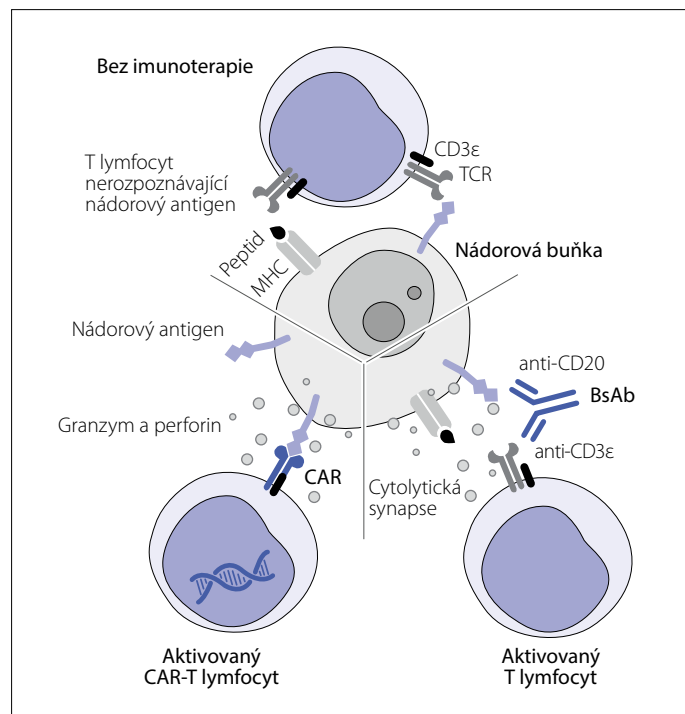
Chimérický antigenní receptor (CAR) je molekulární konstrukt obsahující jednořetězcový variabilní fragment (scFv) cílený proti vybranému (nádorovému) antigenu (Ag) a stimulační doménu převádějící signál z vazby receptoru na cílový Ag intracelulárně; konstrukty druhé a vyšší generace obsahují dále alespoň jednu kostimulační doménu, která je, jak se ukázalo, nevyhnutelná k dostatečné stimulaci imunokompetentních buněk [2, 3]. Vyšší generace

pak mohou obsahovat více kostimulačních domén či informaci k sekreci stimulačních cytokinů nebo bezpečnostní „vypínače“ [4].

Zdrojem buněk pro CAR produkty jsou nejčastěji autologní T lymfocyty sbírané aferézou po indikaci pacienta; tyto buňky jsou pak *ex vivo* genetickou manipulací upraveny tak, aby exprimovaly CAR; využít lze i NK buněk, princip zůstává stejný. Diskutují se i alogenní CAR produkty (z buněk zdravých dárců) [5]. Po podání pacientovi (kterému předchází přípravná lymfodepleční chemoterapie) dochází po vazbě CAR na cílový Ag k aktivaci a expanzi buněk; současně tato vazba vede ke vzniku cytolytické synapse s uvolněním granzymu a perforinu a destrukci buněk nesoucích cílový Ag (obr. 1) [2].

Všechny komerčně dostupné produkty jsou autologní CAR-T lymfocyty druhé generace, cílené proti CD19 na B lymfocytech a buňkách B-ne Hodgkinových lymfomů (B-NHL), přičemž všechny produkty obsahují scFv FCM63; kostimulační doména je CD28 nebo 4-1BB. Ve fázích zkoušení jsou i produkty s odlišným scFv [6]. Konvenčně se ke genetické manipulaci T lymfocytů používá virového vektoru; již existují i produkty využívající i jiné přístupy, kupř. transpozony [7]. Ve stadiu zkoumání jsou pak i produkty s novějšími generacemi CAR, s více než jedním cílem [8] či po rozsáhlejší

Obrázek 1 Schéma aktivace T lymfocytů pomocí CAR nebo bispecifickou protilátkou se vznikem cytotolytické synapse, uvolněním granzymu a perforinu a destrukcí nádorové buňky. Aktivace T lymfocytu je nezávislá od původní specifity T-buněčného receptoru. BsAb – bispecifická protilátka; CAR – chimérický antigenní receptor; MHC – major histocompatibility complex; TCR – T-buněčný receptor.



genetické manipulaci vedoucí k dalším změnám vlastností modifikovaných buněk [9].

Toxicita

Nežádoucí účinky (NÚ) této terapie jsou poměrně specifické. Jedním z hlavních je syndrom z uvolnění cytokinů (CRS), který doprovází výraznou imunitní aktivaci. Projevy jsou variabilní, vedle horečky to mohou být hypotenze, hyposaturace, v extrémních případech až rozvoj syndromu děravých kapilár s rozvojem plicního edému a distribučního šoku; v laboratoři dominuje vzestup zánětlivých parametrů, hyperferitinemie, někdy rozvoj jaterní léze či jiných známek orgánové dysfunkce. Hlavní role v patogenezi těchto projevů se připisuje IL-6; v terapii se tedy využívá především blokády jeho receptoru [10]. Dalším specifickým NÚ je neurotoxicita asociovaná s imunokompetentními buňkami (ICANS). Zde se za hlavní mediátor považuje IL-1, projevy jsou opět variabilní – od lehké fatické poruchy či apraxie přes výraznější zmatenost až po kóma. Terapie je založena na tlumení zánětlivé odpovědi kortikoidy; objevují se i práce diskutující využití blokády IL-1, a to vč. profylaktického využití [10, 11]. Za rizikové faktory rozvoje těchto NÚ se považují především hyperinflamatorní status, rozsáhlé postižení a vysoké LDH [12].

Významným NÚ jsou i protrahované cytopenie. Jejich riziko lze odhadnout pomocí tzv. HEMATOTOX skóre, to však nemění terapeutický přístup [13]. V současnosti se uplatňuje substituce a podávání G-CSF. Někteří autoři diskutují jako jednu z možných terapeutických intervencí k regeneraci krvetvorby i autologní

transplantaci kmenových buněk (ASCT) [14]; existují i studie, které tyto léčebné přístupy (ASCT a CAR-T lymfocyty) kombinují v jeden čas [15], nicméně tento postup se zatím v širší praxi neuplatnil.

Faktory ovlivňující efektivitu terapie CART lymfocyty u lymfomů

Efektivitu této moderní terapie ovlivňuje řada nejrůznějších faktorů; jedním z nich je kupř. hyperexprese cMYC, která se považuje za nepříznivý prognostický faktor i v terénu konvenční chemoterapie [16]. Významně diskutovaným faktorem je nyní objem nádorové masy (tumor metabolic volume, TMV). Již v minulosti byly prezentovány práce diskutující TMV > 80 ml jako více rizikový pro selhání terapie CAR-T lymfocyty [17]. Subanalýzy pacientů ze studií ZUMA-1 a ZUMA-7 považují za diskriminační TMV 146 ml; pacienti s vyšší nádorovou náloží mají menší šanci na dosažení odpovědi i horší přežití do progresu (PFS) jak ve vyšších terapeutických liniích, tak ve druhé linii [18].

S rozsahem postižení souvisí i rychlost dodání produktu pacientovi po jeho indikaci, především u pacientů s agresivním onemocněním. Dlouhá doba přípravy produktu (2–4 týdny od odeslání aferetického materiálu) zvyšuje riziko další progresu onemocnění s nárůstem objemu tumoru; navíc přemostující terapii u pacientů s chemorefrakterní chorobou mnohdy není dosaženo dostatečné kontroly onemocnění. To vede ke snaze zkrátit přípravu buněčného preparátu a urychlit jeho dodání pacientovi.

K dispozici již máme data o efektivitě anti-CD19 CAR-T produktu YTB323 (Rapcabtagene autoleucel), jehož produkce trvá pouze dva dny (NCT03960840). Nový způsob produkce vede nejenom k rychlejšímu dodání, ale proklamuje i zachování příznivějšího fenotypu T lymfocytů se zvýšením jejich protinádorové aktivity. V první eskalační fázi studie byly hodnoceny bezpečnost a efektivita u 45 pacientů s relabovaným/refrakterním difúzním velkobuněčným lymfomem (R/R DLBCL). Třetina pacientů měla projevy CRS; 11 % ICANS, obojí převážně nízkého stupně. Medián nástupu těchto NÚ byl proti standardním CAR-T lymfocytům posunut – 9 dní pro CRS a 16 dní pro ICANS. Při použití pravděpodobné cílové dávky YTB323 ($12,5 \cdot 10^6$ CAR-T lymfocytů) dosáhlo kompletní remise (CR) 65 % pacientů (18 z 28) [19].

V rámci klinických studií se objevují i další tzv. Fast CAR-T produkty (kupř. studie Atalanta-1/CP0201-NHL) [20]. Protože však není zřejmé, zda bude čas od indikace do podání hotového produktu skutečně v reálné praxi dostatečně krátký, navíc část pacientů je v okamžiku indikace k léčbě CAR-T lymfocyty lymfopenická či z jiných důvodů nevhodná k aferéze, diskutuje se stále více o alogenních CAR-T lymfocytech. Jedním z přístupů, jak limitovat toxicitu plynoucí z podání alogenního produktu, je pak genetická modifikace eliminující expresi vlastního T-buněčného receptoru [5].

Komerčně dostupné produkty pro terapii lymfomů jsou v různých indikacích schváleny pro použití v minimálně 2.–4. terapeutické linii. Dlouho se diskutovalo o tom, že předchozí použitá terapie může ovlivnit počet i funkčnost T lymfocytů. Avšak až recentně Iacoboni et al. [21] potvrdili, jak významnou roli hraje předchozí použití bendamustinu. Ten je dlouhodobě součástí terapeutických režimů především pro folikulární lymfom (FL)

Tabulka 1 Souhrn efektivity a toxicity různých CAR-T produktů v terapii agresivních i indolentních B-nehodgkinských lymfomů v rámci studií i dat z reálného světa (RWE).

	Produkt	Cílová populace	Terapie linie	Počet pacientů	OR	CR	PFS	OS	CRS gr ≥3	ICANS gr ≥3
ZUMA-1 [26]	Axi-cel	R/R DLBCL (vč. trFL), PMBL	3. a vyšší	101	83 %	58 %	6 m	26 m	11 %	32 %
JULIET [29]	Tisa-cel	R/R DLBCL (vč. trFL, HGBL)	3. a vyšší	115	53 %	39 %	3 m	11 m	23 %	12 %
TRANSCEND [25]	Liso-cel	R/R DLBCL FL gr. 3	3. a vyšší	256	73 %	53 %	7 m	21 m	2 %	10 %
ZUMA-2 [60]	Brexu-cel	R/R MCL, po Th BTKi	2. a vyšší	74	85 %	59 %	28 m	47 m	15 %	31 %
BELINDA [39]	Tisa-cel	DLBCL s primární progresí / časným relapsem	2.	162	46 %	28 %	3 m	NR	5 %	2 %
ZUMA-5 [48]	Axi-cel	R/R FL, MZL	3. a vyšší	104 (84 FL)	92 %	76 %	24 m 57 %	24 m 78 %	7 %	19 %
ELARA [47]	Tisa-cel	R/R FL	3. a vyšší	97	86 %	69 %	12 m 73 %	12 m 97 %	0 %	3 %
ALYCANTE [41]	Axi-cel	DLBC, s časnou progresí / relapsem nevhodní k ASCT	2.	40	93 %	78 %	11 m	NR	10 %	18 %
ZUMA-12 [42]	Axi-cel	Double/triple-hit B-NHL a DLBCL s IPI ≥ 3	1.	40	89 %	78 %	12 m 75 %	12 m 91 %	8 %	23 %
Nastoupil et al. [61]	Axi-cel	R/R DLBCL (RWE)	3. a vyšší	275	82 %	58 %	8 m	NR	7 %	31 %
Bachy et al. [62]	Axi-cel a tisa-cel	R/R B-NHL (DLBCL, HGBL, trFL, trMZL, PCNSL, PMBL) (RWE)	3. a vyšší	209 resp. 209	80 %, resp. 66 %	60 %, resp. 42 %	12 m 47 %, resp. 33 %	12 m 64 %, resp. 49 %	5 %, resp. 9 %	14 %, resp. 3 %
Iacoboni et al. [44]	Brexu-cel	R/R MCL po BTKi (RWE)	2.–11.	33	79 %	91 %	12 m 51 %	12 m 61 %	8 %	32 %
Godwin et al. [63]	Liso-cel	R/R DLBCL (NCT03744676)	3. a vyšší	34	81 %	61 %	DOR 15 m	NR	0 %	3 %

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk; B-NHL – B-nehodgkinský lymfom; BTKi – inhibitory Brutonovy kinázy; CR – kompletní remise; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; DLBCL – difúzní velkobuněčný B lymfom; FL – folikulární lymfom; gr – stupeň; HGBL – high grade B-NHL, ICANS – neurotoxicita asociovaná s imunokompetentními buňkami; IPI – international prognostic index; MCL – lymfom z pláštových buněk; MZL – lymfom z marginální zóny; NR – nereportován; OR – celková odpověď; OS – celkové přežití; PCNSL – primární CNS lymfom; PFS – přežití bez progresu; PMBL – primární mediastinální B lymfom; R/R – refrakterní/relabovaný; tr – transformovaný

a lymfom z pláštové zóny (MCL). Studie s 370 pacienty (z nichž 74 bylo léčeno bendamustinem) ukázala, že jeho použití zhoršuje parametry krevního obrazu před aferézou (vč. klíčového počtu T lymfocytů) i kvalitu produktu reflektovanou intenzitou expanze CAR-T lymfocytů *in vivo*. To se pak zrcadlí i v nižším procentu dosažené celkové odpovědi (OR: 71 vs. 57 %) a horším přežití [21].

Jaké jiné faktory ovlivňují kvalitu T lymfocytů a jejich další evoluci po podání CAR-T produktu, zatím není známo, ale víme, že lymfocyty pacientů s dlouhodobou remisí mají jiný imunoprofil ve srovnání s pacienty s časným relapsem [22, 23]. O dalších faktorech na straně pacienta ve smyslu komorbidit, především pak jaterních a kardiovaskulárních, či vlivu stavu nutrice, mikrobiomu atd., se diskutuje [24].

CAR-T lymfocyty v terapii agresivních B-nehodgkinských lymfomů

V terapii B-NHL jsou k dispozici čtyři komerční (EMA nebo FDA schválené) produkty: axicabtagene ciloleucel (axi-cel) pro R/R DLBCL, primární mediastinální B lymfom (PMBL) a FL,

lisocabtagene (liso-cel) pro DLBCL a FL grade 3, tisagenlecleucel (tisa-cel) pro DLBCL, FL a akutní B-lymfoblastovou leukemii (B-ALL) a brexucabtagene ciloleucel (brexu-cel) pro B-ALL a MCL. Liší se především kostimulační doménou (CD28 pro axi-cel a brexu-cel, 4-1BB pro liso-cel a tisa-cel), což podmiňuje některé jejich další vlastnosti; liso-cel má navíc definovaný poměr CD4+ a CD8+ T lymfocytů [25].

Difúzní velkobuněčný B lymfom

Na základě svých registračních studií (tab. 1) byly axi-cel, liso-cel i tisa-cel schváleny k použití v terapii R/R DLBCL ve třetí a dalších liniích. Kompletní remise, která je klíčová pro dlouhodobé přežití, bylo dosaženo u 40–60 % pacientů (OR: 50–80 %), což byl ve srovnání s konvenční chemoterapií přelomový výsledek [25, 27].

Dlouhodobé sledování ukazuje, že relapsy jsou nejčastější v prvním roce po terapii, 5leté přežití u pacientů po dosažení CR je kolem 50–60 % [28, 29]. Data z reálného světa (tab. 1) tyto studiové výsledky potvrzují, a to i u pacientů, kteří by přísnými kritérii studií neprošli [30, 31]. Podle aktuálních dat profitují z těchto preparátů

i pacienti nad 65 let [32], byť pacienti starší 75 let mají při stejném procentu dosažených odpovědí o něco kratší PFS [33].

O efektivitě jednotlivých preparátů a jejím srovnání se rozsáhle diskutuje – CAR-T lymfocyty obsahující kostimulační doménu CD28 rychle expandují, ve studiích dosahují lepších výsledků než některé 4-1BB produkty, avšak za cenu vyšší toxicity. Nutno však podotknout, že studie (jak pro DLBCL, tak pro FL) byly odlišně designované, a to jak v kontextu léčené populace, tak kupř. v přístupu k přemostující terapii.

Srovnávací analýzy, které statisticky párují patientské populace, aby bylo možné různé preparáty srovnat i při odlišných vstupních datech, přinesly variabilní výsledky. Nejrozsáhlejší a nejdiskutovanější je francouzská studie využívající data z reálné praxe z registru DESCAR-T (tab. 1), která skórovala 504 R/R DLBCL pacientů léčených tisa-celem a axi-celem na základě 15 různých parametrů [34]. Axi-celem léčení pacienti dosahovali vyššího procenta odpovědí (OR: 73 vs. 60 %) a měli delší PFS ve srovnání s pacienty léčenými tisa-celem (53 vs. 32 % v 6 měsících); to se nicméně nepromítlo do rozdílu v OS. Axi-cel měl pak zase vyšší toxicitu, především ve smyslu ICANS (41 vs. 21%).

I přes poměrně komplexní statistické zpracování nebyl do hodnocených parametrů zahrnut jeden z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících efektivitu CAR-T terapie – celková nádorová masa [17]. Další recentní analýza z reálné praxe od italských autorů [35] významné rozdíly mezi efektivitou těchto dvou produktů nepozoruje – procentuální zastoupení dosažených CR bylo sice u tisa-celu nižší (34 vs. 42 % u axi-celu), ale rozdíly nedosáhly statistické signifikance.

Pacienti s primárním či sekundárním CNS postižením byli ze studií dlouho exkludováni. Důvodem byly obavy z neurotoxicity i nízké efektivitě při imunosupresivním mikroprostředí v CNS. Dnes jsou nicméně k dispozici data, která nepotvrzují významně zvýšené riziko komplikací vč. ICANS v této specifické populaci, naopak poukazují na efektivní průnik CAR-T lymfocytů do CNS, se specifickým profilováním populace T lymfocytů a s dobrou léčebnou odpovědí. Předběžná data s axi-celem poukazují na OR u pacientů s CNS postižením 86 % při absenci vyšší toxicity [36].

Za přelomové lze považovat použití CAR-T lymfocytů ve druhé linii u pacientů s DLBCL. Recentně byly publikovány tři studie hodnotící efektivitu axi-celu, liso-celu a tisa-celu – první dvě pozitivní, třetí s negativním výsledkem [37–39] (tab. 2). Studie ZUMA-7 srovnávala terapii axi-celem ve druhé linii se standardní záchranou chemoterapií následovanou ASCT u pacientů s primárně refrakterním DLBCL (74 % pacientů) nebo s časným (do 12 měsíců) relapsem [37].

Studie zahrnovala 359 pacientů s mediánem věku 59 let, převážně s rozsáhlým postižením (klinické stadium III–IV 79 %). Ze 179 pacientů, kteří byli randomizováni do ramene se standardní terapií, se jich reálně k ASCT dostalo 64 (35 %). Důvodem byla především chemorefrakterita choroby bez dosažení odpovědi konvenční záchranou léčbou. Pacienti randomizovaní k terapii axi-celem ji dostali ve 170 případech ze 180. Důvodem nepodání byla progresse onemocnění se zhoršením stavu či jiné komplikace; ani u jednoho pacienta nedošlo k selhání produkce CAR-T lymfocytů; u pacientů s axi-celem nebyla, vyjma kortikoidů, povolena přemostující terapie. Kompletní remise byla dosažena u 65 % pacientů v rameni s axi-celem (OR: 83 %) a u 32 % u pacientů léčených záchranou chemoterapií (OR: 50 %).

Podobně slibných výsledků bylo dosaženo i ve studii TRANSFORM, která srovnávala použití liso-celu ve druhé linii s konvenční záchranou chemoterapií s konsolidační ASCT [38]. Neúspěšně naopak dopadla studie BELINDA, srovnávající tisa-cel a standardní terapii ve druhé linii [39] bez průkazu benefitu použití tisa-celu. Diskutovaných důvodů je více – roli pravděpodobně hrál i dlouhý čas od aferézy k podání (52 dní, ve srovnání s 29 dny v ZUMA-7), přemostující terapie, která u některých pacientů zahrnovala více než jeden platinový režim, i další body designu studie.

Některé retrospektivní práce ukazují, že i v populaci DLBCL s prvním relapsem existuje subpopulace pacientů, která může ze standardní terapie a ASCT profitovat [40], nutno však říct, že retrospektivní analýzy nereflektují adekvátně předchozí chemorefrakteritu onemocnění; patientské populace indikované k ASCT vs. ke CAR-T lymfocytům jsou navíc v retrospektivních kohortách značně odlišně především v přístupu k předchozím liniím terapie (medián 2 linií vs. 3 linií, a 33 % pacientů s více než dvěma liniemi před ASCT vs. 97 % pacientů s více než dvěma liniemi před CAR-T lymfocytů) [40]. Tato data je tedy potřeba interpretovat v širším kontextu.

Příznivých výsledků bylo dosaženo i v druholiniové terapii pacientů nevhodných k ASCT z důvodu věku (≥ 65 let) nebo komorbidit (index komorbidit specifický pro transplantaci krvetvorných buněk (HCT-CI) ≥ 3). Do studie ALYCANTE bylo zařazeno 43 pacientů, z nichž 40 dostalo terapii axi-celem; medián věku byl 67 let, 52 % pacientů bylo refrakterních na první linii terapie a téměř všichni dostali přemostující léčbu (převážně R-GemOx), přičemž více než polovina pacientů k ní byla refrakterní. CR byla pozorována u 77 % pacientů, sledování je zatím krátké (medián 7 měsíců). CRS, ICANS a protražované cytopenie 3. a vyššího stupně byly pozorovány u 10, 17 a 35 % pacientů; 4 pacienti (10 %) zemřeli na infekční komplikace, 2 pacienti (5 %) na komplikace spojené s lymfomem [41]. V kontextu historických dat jsou dosažené odpovědi

Tabulka 2 Efektivita a toxicita různých CAR-T produktů v druhé terapeutické linii ve srovnání s autologní transplantací.

	Produkt	Počet pacientů (CAR-T lymfocyty vs. SOC)	OR (CAR-T vs. SOC) [%]	CR (CAR-T vs. SOC) [%]	EFS (CAR-T vs. SOC) [m]	% CRS (% gr ≥ 3)	% ICANS (% gr ≥ 3)
ZUMA-7 [37]	Axi-cel	179 vs. 180	83 vs. 50	65 vs. 32	15 vs. 4	92 (6)	60 (21)
BELINDA [39]	Tisa-cel	162 vs. 160	28 vs. 28	11 vs. 19	3 vs. 3	61 (5)	10 (2)
TRANSFORM [38]	Liso-cel	92 vs. 92	87 vs. 49	74 vs. 43	10 vs. 2	54 (1)	12 (4)

CAR – chimérický antigenní receptor; CR – kompletní remise; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; EFS – přežití bez události; ICANS – neurotoxicita asociovaná s imunokompetentními buňkami; OR – celková odpověď; SOC – standardní péče

mimořádně příznivé, s širším uplatněním této léčebné strategie se však bude jistě pojit snaha o redukci rizika závažných NŮ.

Výše uvedené výsledky vedly k rychlému schválení (FDA i EMA) axi-celu k použití ve druhé linii v terapii chemorefrakterních nebo časně relabujících DLBCL. V této indikaci je již axi-cel k dispozici i v ČR. Tisa-cel s ohledem na negativní výsledek studie BELINDA toto schválení nemá; liso-cel u nás k dispozici není.

V budoucnu lze očekávat snahu o zařazení terapie CAR-T lymfocyty i do časnějších léčebných linií. Již nyní jsou k dispozici data ze studie ZUMA-12, v níž se axi-celem léčili pacienti s vysoce rizikovým DLBCL (international prognostic index, IPI ≥ 3) nebo s high-grade (HG) B-NHL v případech, že nedosáhli CR po 2 cyklech prvoliniové imunochemoterapie [42]. Z 37 axi-celem léčených pacientů jich dosáhlo CR 78 %; mediánu PFS nebylo po 16 měsících sledování dosaženo. Nyní je očekáváno otevření randomizované studie (ZUMA-23) srovnávající axi-cel vs. R-CHOP nebo DA-EPOCH-R v první linii u pacientů s DLBCL s vysokým rizikem.

Lymfom z plášťových buněk

Pro terapii pacientů s lymfomem z plášťových buněk (mantle cell lymphoma, MCL) je k dispozici produkt brexu-cel. Molekula CAR je identická s axi-celem, odlišný je postup produkce. Schválen je pro terapii v třetí a dalších liniích, a to na základě výsledků studie ZUMA-2 [43]. V té bylo léčeno 68 pacientů (z původně zahrnutých 74) s mediánem věku 65 let, s mediánem předchozích terapeutických linií 3 (1–5); 43 % pacientů absolvovalo ASCT, 54 % bylo v některé z předchozích linií léčeno bendamustinem; všichni pacienti byli předléčeni inhibitory Brutonovy kinázy (BTKi), což podmiňuje použití brexu-celu i v ČR; mutace *TP53* byla detekována u 17 % pacientů.

Přemostující terapie (kortikoidy nebo BTKi) byla použita u 37 % pacientů. K selhání produkce došlo u 3 pacientů; u 2 progredovalo základní onemocnění v průběhu produkce a nebyli infundováni. Kompletní remise byla dosažena u 59 % zařazených pacientů; medián PFS byl 25,8 měsíce. Ve srovnání s CAR-T lymfocyty u DLBCL zde byla pozorována vyšší toxicita, především pak neurotoxicita a protrahované cytopenie s infekcí (tab. 1). Poměrně významná toxicita byla pozorována i v klinické praxi. Recentně publikovaná analýza z 11 evropských center [44] zahrnovala 39 pacientů s MCL po aferéze; u 3 pacientů selhala produkce CAR-T lymfocytů s nutností opakované aferézy; 6 pacientům brexu-cel podán nebyl pro fulminantní progresi, infekci nebo dosažení CR přemostující terapií. Medián věku této kohorty byl 67 let, medián předchozích terapeutických linií byl 2 (1–8); 34 % pacientů absolvovalo ASCT, 15 % i alogenní transplantaci (HSCT). CR dosáhlo 79 % pacientů; PFS a OS po 12 měsících byly 51 a 61 %. Podobně jako v rámci studie ZUMA-2 měli téměř všichni pacienti CRS obvykle stupně 1–2; 64 % pacientů mělo ICANS, 36 % 3. a vyššího stupně; protrahovanou cytopenii (více než 4 týdny) měla více než polovina pacientů. V souvislosti s komplikacemi po terapii zemřelo 5 pacientů, z nichž 4 měli ICANS gr. 3–4. Vyšší toxicitu proti registrační studii lze vysvětlit více rizikovou populací především v kontextu předchozí HSCT, která byla pro ZUMA-2 vylučovacím kritériem; v reálné praxi hrála pravděpodobně roli i delší příprava produktu (29 vs. 13 dní).

S ohledem na limitované možnosti terapie pacientů s R/R MCL, zvláště pak po selhání terapie BTKi, představuje brexu-cel mimořádně efektivní léčbu umožňující dlouhodobou kontrolu onemocnění u významné části pacientů. Zda jeho bezpečnostní profil povede ke striktnější selekci pacientů nebo jiným preemptivním či terapeutickým opatřením, ukážou až další zkušenosti.

CAR-T lymfocyty v terapii indolentních B-nehodgkinských lymfomů

Úspěchy terapie CAR-T lymfocyty u agresivních lymfomů vedly ke snaze o jejich implementaci i do terapie lymfomů indolentních. I přes existenci rozsáhlého armamentaria vč. cílených léčiv jako BTKi a PI3Ki různých generací, BCL2 inhibitoru venetoklaxu, anti-CD20 monoklonálních protilátek nebo imunomodulátorů, se tato onemocnění považují za nevyléčitelná. Povzbudivé zkušenosti z terapie DLBCL a MCL tak vedly k iniciaci několika studií cílených na pacienty s indolentními lymfomy.

Folikulární lymfom

I když je u pacientů s FL konvenční terapií často dosaženo dlouhodobé kontroly onemocnění, část z nich se prezentuje refrakterní či opakovaně relabující nemocí. S každým dalším relapsem se přitom významně zkracuje PFS [45]. Horší prognózu pak mají pacienti s relapsem do 24 měsíců po terapii (tzv. POD24) s 5letým OS 50 % (vs. 90 % populace pacientů s FL) [46]. Efektivitu terapie CAR-T lymfocyty u pacientů s R/R FL hodnotily studie ZUMA-5 (axi-cel) a BELARA (tisa-cel); liso-celem byli léčeni pouze pacienti s FL gr. 3 v rámci studie TRANSCEND [25, 47, 48]. Výsledky těchto studií jsou zahrnuty v tab. 1.

Efektivita axi-celu a tisa-celu v této indikaci se pohybuje kolem 70 % v dosažení CR, což je ve srovnání s necelými 20, resp. 30 % dosažených CR u podobné populace pacientů s FL z amerického registru [49] či ve studii SCHOLAR-5 [50] významně lepší výsledek. Efektivita obou produktů je podobná, axi-cel dosáhl výsledků lepších pouze o jednotky procent – CR 74 % po axi-celu vs. 69 % u tisa-celu; u axi-celu však byla pozorována vyšší specifická toxicita (ICANS gr. 3 u 19 vs. 3 % u tisa-celu); v obou studiích byly frekventní protrahované cytopenie.

Zároveň je nutno říct, že populace pacientů ve studiích s axi-celem vs. tisa-celem se lišily v mnoha parametrech vč. potřeby přemostující terapie (4 vs. 45 %), mediánu počtu linií (3 vs. 4), počtu pacientů s vysokým rizikem dle FLIPI (44 vs. 60 %) atd. Procento dosažených odpovědí i jejich trvání byly pro oba přípravky o něco nižší v kohortě pacientů s POD24; významnou roli podobně jako u agresivních lymfomů hrála i nádorová nálož. Klinická data zatím k dispozici nejsou. V těchto studiích zemřelo 13 (axi-cel), resp. 7 pacientů (tisa-cel), nicméně pouze 1 úmrtí bylo připsáno CAR-T lymfocytům [47, 48]. Do studie ZUMA-5 pak byli zahrnuti i pacienti s lymfomem z marginální zóny (MZL; n = 20), kteří dosáhli CR v 63 % případů; OR bylo dosaženo u 83 % pacientů [48].

Chronická lymfocytární leukemie

V armamentariu terapeutických možností pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL) je široké spektrum cílených léčiv různých

generací, které v posledních letech změnilý pohled na tuto chorobu. S ohledem na profil běžného pacienta s CLL, charakteristiku onemocnění a dostupnou terapii lze předpokládat, že role CAR-T lymfocytů nebude v léčbě CLL natolik významná jako u agresivních lymfomů. I zde však již jsou k dispozici data z menších kohort léčených různými produkty. Efektivita je poměrně variabilní s dosažením CR u 0–60 % případů, v průměru 32 % v závislosti na produktu i léčené populaci [51]. Aktuálně je aktivní studie ZUMA-8 s brexu-celem – předběžná bezpečnostní data se nevymykají toxicitě pozorované u jiných populací léčených CAR-T lymfocytů, efektivní data jsou zatím velmi limitovaná [52].

CAR-T lymfocyty v terapii T-nehodgkinských lymfomů

Je známo, že přibližně 40 % pacientů s T-NHL je primárně refrakterních k terapii a dalších 15 % časně zrelabuje. Tito pacienti mají mimořádně nepříznivou prognózu s mediánem přežití několik měsíců. Přirozeně se tak objevuje snaha zařadit CAR-T lymfocyty i do terapie T-NHL. Zde je však jejich využití spojeno s řadou komplikací [9].

Vyjma CD30 je většina potenciálních cílových nádorových Ag exprimována i na normálních T lymfocytech. Jejich využití pak může vést k vzájemné destrukci CAR-T lymfocytů, tzv. bratrovraždě, s limitací jejich efektivity. Existují přístupy, které riziko bratrovraždy snižují (u některých Ag dochází po stimulaci k down regulaci jejich povrchové exprese, a tím i ke snížení rizika bratrovraždy, případně lze expresi pan-T antigenů v CAR-T lymfocytech limitovat genetickou či posttranslační manipulací [53–55]), nicméně ani tyto neřeší protražovanou T-buněčnou aplazii způsobenou destrukcí normálních T lymfocytů. Dlouhodobá aplazie CD4+ T lymfocytů pak může vést k syndromu podobnému AIDS, se všemi jeho riziky [56]. Úplně aplazii T lymfocytů se lze vyhnout výběrem jiného než povšechně exprimovaného Ag; jednou z možností je využití konstantní domény 1 a 2 B-řetězce T-buněčného receptoru (TCRB1, -2).

Normální T lymfocyty jsou tvořeny směsí TRBC1 a TRBC2 subpopulací; T-NHL jakožto klonální onemocnění pak exprimují pouze

jeden typ TRBC57, čehož lze při cílení CAR-T lymfocytů využít. Nezanedbatelným rizikem je pak i kontaminace CAR-T produktu nádorovými T lymfocyty se vznikem transdukovaných maligních CAR+ buněk [9]. To lze obejít využitím buněk alogenních, případně buněk jiných než T lymfocytů, kupř. NK buněk, což limituje i riziko bratrovraždy [58]. Dostupná data pro terapii T-NHL jsou ve studiích limitována na jednotky pacientů a odpovědi jsou v závislosti na léčené populaci a zvoleném produktu velmi variabilní s dosažením CR u 30–60 % pacientů [9].

Perspektivy

Terapie lymfomů prochází překotným vývojem. Byť je u většiny lymfoproliferací konvenční imunochemoterapie zlatým standardem prvoliniové terapie, v dalších liniích se čím dál víc uplatňují nechemoterapeutické přístupy. Lze očekávat, že trend patrný v terapii relapsů se bude posouvat i do časných fází léčby.

CAR-T lymfocyty nejsou jedinou tzv. T lymfocyty rekrutující terapií. Významný pokrok zaznamenáváme i v použití bispecifických protilátek (BsAb). Ty díky vazbě na cílový nádorový Ag a současně na povrchový Ag imunokompetentních buněk rovněž spouští protinádorovou imunitní reakci (obr. 1). Jisté bude zajímavé sledovat, jaká bude sekvence využití jednotlivých přístupů nebo jak se tyto přístupy budou doplňovat. Již nyní jsou aktivní studie využívající BsAb v konsolidaci po terapii CAR-T lymfocyty (NCT04889716).

Na rozdíl od CAR-T lymfocytů jsou BsAb k dispozici prakticky ihned, bez nutnosti čekání na produkci; NÚ jsou podobné, ale při využívaných eskalačních přístupech obvykle lépe kontrolovatelné. Na druhou stranu je terapie dlouhodobá, v 1–3týdenních intervalech [59]. Efektivitu s ohledem na různé studiové populace lze srovnávat jen velmi těžko. Bude jistě zajímavé sledovat další vývoj, nicméně již nyní tyto léčebné přístupy přinášejí velkou naději nemocným s NHL.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura