

Aktuální postavení CAR T-lymfocytů v terapii non-Hodgkinských lymfomů

Kamila Polgárová

1. interní klinika – klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem jsou v terapii refrakterních či relabovaných B-non-Hodgkinských lymfomů v České republice využívány již několik let. V kontextu dostupných dat se jejich využití rozšiřuje – jak ve smyslu indikovaných diagnóz, tak ve smyslu přesunu do časnějších terapeutických linií. Některé produkty již mají v ČR schválené použití i v 2. léčebné linii difuzního velkobuněčného lymfomu; objevují se data i pro využití v první linii. Spektrum diagnóz, u kterých se tato terapie využívá, dále zahrnuje primární mediastinální B lymfom, lymfom z plášťových buněk, i folikulární lymfom. Dat z klinického zkoušení i z reálného světa přibývá. Současně se prohlubuje i pochopení etiopatogeneze nežádoucích účinků, jejich skórování a narůstající zkušenosti umožňují i lepší management, což dále zlepšuje bezpečnostní profil. Lze tak očekávat, že využití této imunoterapie bude v různých patientských populacích v budoucnu narůstat.

Klíčová slova: chimérický antigenní receptor, B-NHL, imunoterapie.

CAR T-lymphocytes in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: current perspectives

T-lymphocytes with chimeric antigen receptor have been used in the therapy of refractory or relapsed B-non-Hodgkin's lymphomas in the Czech Republic for several years. In the context of the available data, their use is expanding - in the sense of indicated diagnoses and also moving to earlier therapeutic lines. Some products are already approved for use in the Czech Republic in the second treatment line for diffuse large cell lymphoma; data reflecting front line use are also available. The spectrum of diagnoses for which this therapy has been approved currently includes mantle cell lymphoma and follicular lymphoma. Data from clinical trials and real-world evidence are increasing. At the same time, the etiopathogenesis of adverse effects is better understood, and the growing experience enables better management, which further improves the safety profile. It can thus be expected that the use of this immunotherapy will increase in the future in various patient populations.

Key words: chimeric antigen receptor, B-NHL, immunotherapy.

Úvod a principy terapie

T-lymfocyty (T-ly) s chimérickým antigenním receptorem (CAR) jsou geneticky upravené buňky exprimující na svém povrchu proteinový konstrukt cílený na specifický antigen (Ag). Vazba CAR na cílový Ag na nádorových buňkách pak vede k indukci protinádorové imunitní odpovědi. Aktuálně

komerčně dostupné CAR T-ly jsou konstruktů 2. generace s obsahem jednořetězcového variabilního fragmentu (scFv), který zajišťuje specifitu CAR T-ly, stimulační domény T-buněčného receptoru (TCR) a kostimulační domény (CD28 nebo 4-1BB). Absence kostimulační domény v prvogeneračních produktech limitovala protinádorovou od-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(2):103-108

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.019>

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 4. 3. 2024

MUDr. Kamila Polgárová, Ph.D.

kamila.polgarova@vfn.cz

pověď a vedla spíše k rozvoji anergie nebo i k apoptóze takto modifikovaných buněk (1); pokročilejší generace CAR naopak obsahují více než jednu kostimulační doménu, informaci vedoucí k produkci stimulujících cytokinů nebo bezpečnostní vypínače (2–4). Po vazbě CAR T-ly na cílový Ag dochází ke vzniku tzv. cytolytické synapsy s uvolněním granzymu a perforinu z T-ly a indukci apoptózy nádorové buňky (2). Tento proces zároveň může vést k uvolnění dalších nádorových neoantigenů s následnou aktivací imunokompetentních buněk, nebo také k aktivaci Fas-FasL dráhy s další tzv. „off-target“ protinádorovou reakcí (5). Samotnému podání CAR T-ly předchází aplikace lymfodepleční chemoterapie fludarabinem a cyklofosfamidem nebo bendamustinem zlepšující proliferaci a perzistenci modifikovaných buněk (6). Aktuálně je pro komerční využití v léčbě non-Hodgkinských lymfomů (NHL) lékovými agenturami schváleno několik produktů – všechny CAR 2. generace, zdrojem buněk jsou autologní T-ly.

Toxicita CAR T-ly

Nežádoucí účinky (NÚ) CAR T-ly zahrnují především cytokinovou bouři (CRS – cytokin release syndrome) a neurotoxicitu (ICANS – Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) (7, 8); ty se objevují převážně v časných fázích po podání (medián vzniku 2–3, resp. 3–12 dní od podání), byť byly hlášeny i pozdní projevy po několika měsících (9). Z tohoto důvodu se doporučuje, aby se pacient v prvních 2 měsících po propuštění z hospitalizace zdržoval v blízkosti podávajícího centra (do 2 hod dojezdové vzdálenosti); neméně důležitá je i přítomnost pečující osoby, která by případné pozdní projevy NÚ mohla identifikovat. Základním (a definujícím) projevem CRS je horečka; k dalším projevům, které zrcadlí tíži této komplikace, patří hypotenze a hypoxemie. Projevy jsou variabilní, v extrémním případě může dojít i k rozvoji hemofagocytární lymfohistiocytózy (7, 10). Další orgánové toxicity závažnější formy CRS často doprovází, ale na hodnocení jeho tíže se nepodílí. Laboratorně je přítomná elevace zánětlivých parametrů a často hyperferritinemie (7, 10); odlišení od infekce je klinicky i laboratorně často prakticky

nemožné, proto se pacienti časné zajišťují antibiotiky, byť se o tomto preemptivním přístupu aktuálně vedou široké diskuze (11). Primární terapeutickou intervencí v léčbě CRS je tlumení cytokinové kaskády pomocí blokády klíčového mediátoru interleukinu (IL) 6 tocilizumabem (anti-IL6 receptor); závažnou odpověď pak lze, zejména ve vyšších stupních, tlumit i pomocí kortikoidů. Ty pak představují hlavní terapeutickou intervenci v léčbě ICANS; objevují se i diskuze o využití anakinry (anti-IL1) (12). Projevy neurotoxicity jsou opět variabilní, navíc fluktuující v čase (tzv. wax and wane) – od pouze lehké apraxie, přes zmatenost až po epi-paroxysmy, kvantitativní poruchu vědomí či mozkový edém. Neurotoxita často nastupuje krátce po CRS. Výjimečně však může dojít i k projevům pozdním; ojediněle byla hlášena i dlouhodobá neurotoxita. Vyšší riziko těchto komplikací mají pacienti s velkou nádorovou náloží (jak v kontextu totálního metabolického objemu (TMV), tak v kontextu leukemizace) a pacienti se závažnějšími komorbiditami (10). Je proto potřeba při výběru kandidátů CAR T-ly terapie na tato rizika přihlížet; kalendářní věk naopak takto významnou roli nehraje.

Předpokládá se dále, že zánětlivá kaskáda významně ovlivňuje i funkci kardiovaskulárního systému. Kardiotoxita tak patří k významným příčinám časně nerelapsové mortality u pacientů po terapii CAR T-ly. Etiopatogeneticky se předpokládá vliv poruchy endotelu s dysfunkcí kapilár s následným rozvojem lokální tkáňové hypoxie. To je pak podkladem pro poškození myokardiální funkce s rizikem srdečního selhání nebo také arytmogenním substrátem. Někteří autoři uvádí jako paralelu septickou kardiomyopatii (13).

Dlouhodobým nežádoucím účinkem je imunosuprese. Důvodem je B-buněčná aplázie s nasedajícím humorálním imunodeficiem; pacienty po CAR T-ly je proto potřeba zajistit protipneumocystovou a protitherpetickou profylaxi minimálně po dobu 1 roku od podání CAR T-ly (10). Vyjma antiinfekční profylaxe je možné pacienty zajistit imunoglobulinovou substitucí. Na riziku rozvoje infekcí se dále podílí i neutropenie, která se vyskytuje časné po podání, ale může být i protraho-

vaná (14), a u které riziko těžkých infekčních komplikací významně narůstá (49% vs. 12,5%) (14); infekce přitom představují nejčastější příčinu nerelapsové mortality (15). Pacientům s cytopeniemi jsou podávány G-CSF (granulocyte colony stimulating factors) a dle potřeby substituce trombocytů a erytrocytů. Podání G-CSF se aktuálně doporučuje (v kontrastu s prvotními doporučeními) časné, u rizikové populace (dle HEMATOTOX skóre (16)) od dne +2 od převodu CAR T-ly (17). Aktuální doporučení pak diskutují off-label podávání antagonistů trombopoetinového receptoru a část autorů se přiklání i k podpoře kmenovými buňkami, pokud je má pacient z předchozího průběhu své nemoci nasbírané. Po 30denní cytopenii refrakterní k léčebnému úsilí je pak k diskuzi i hledání vhodného dárce k alogenní transplantaci (17).

Faktory ovlivňující efektivitu CAR T-ly terapie u lymfomů

Efektivitu léčby CAR T-ly ovlivňuje celá řada faktorů; jak v kontextu vlastností samotného hematologického onemocnění, tak ze strany pacienta, jeho terapeutické historie či imunitního statusu (18). Za rizikové faktory se mimo jiné považuje přítomnost cMYC přestavby (19) nebo TMV. Subanalýzy ze studií ZUMA-1 a ZUMA-7 ji definují jako 146 ml a více – vyšší TMV se pojí s menší šancí na dosažení odpovědi i s kratším přežitím bez progresu (PFS), a to i v časných terapeutických liniích (20). S tím souvisí i vyšší riziko selhání terapie při dlouhém časovém intervalu od indikace k zahájení terapie. Pro pacienty s agresivní a chemo-refrakterní nemocí může být tento interval kritický pro nemožnost dosáhnout kontrolu onemocnění konvenční terapií. Roli dále hraje počet předchozích terapeutických linií – data ze studií ZUMA-1 a ZUMA-7 ukazují významně lepší efektivitu axi-celu při použití již ve 2. linii léčby proti pozdějším liniím (21, 22). Jednoznačný je dále nepříznivý efekt terapie bendamustinem před aferézou mononukleárních buněk, zvl. v době kratší než 9 měsíců. Studie na 439 pacientech (z nichž 80 bylo léčeno bendamustinem) ukázala, že jeho vliv na počet a kvalitu T-ly je reflektován i v nižším procentu dosažené celkové odpovědi (OR; 40% vs. 72%)

a horším přežití (PFS 1,3 vs. 6,2 měsíců) (23). Další faktory (komorbidity, specifický imunoprofil, mikrobiom atd.) jsou v tuto chvíli předmětem rozsáhlých diskuzí (11, 24).

CAR T-lymfocyty v terapii B-NHL

V terapii B-NHL jsou aktuálně k dispozici 4 komerční (tj. EMA (European Medicine Agency) a/nebo FDA (U. S. Food and Drug Agency) schválené) produkty: axikabtagene ciloleucel (axi-cel) pro relabovaný/refrakterní (R/R) DLBCL (2. (v časném relapsu) a vyšší linie), R/R primární mediastinální B-lymfom (PMBL) a R/R FL (v ČR 4. a vyšší linie), lisokabtagene maraleucel (liso-cel) pro DLBCL a FL grade 3, tisagenlecleucel (tisacel) pro DLBCL (3. a vyšší linie), FL (3. a vyšší linie) a akutní B-lymfoblastovou leukemii (B-ALL) a brexukabtagene autoleucel (brexu-cel) pro B-ALL a MCL (3. a vyšší linie po terapii inhibitory Brutonovy kinázy (BTKi)). Liší se především kostimulační doménou (CD28 pro axi-cel a brexu-cel, 4-1BB pro liso-cel a tisacel). To podmiňuje i jejich další vlastnosti, jako je rychlost expanze či NÚ; liso-cel, který aktuálně není v ČR dostupný, má navíc definovaný poměr CD4+ a CD8+ T-ly.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom

Na základě svých registračních studií byly axi-cel, liso-cel i tisacel schváleny k použití v terapii R/R DLBCL v 3. a dalších liniích již před několika lety. Studiové výsledky s dosažením kompletní remise (CR) u 40–60 %, což je v této populaci pacientů přelomový výsledek, potvrdila i data z reálného světa (25, 26). Relapsy jsou nejčastější v prvním roce po terapii a 5leté přežití u pacientů s dosažením CR je kolem 50–60 % (27, 28). V kontextu odlišného designu studií pro jednotlivé preparáty je jejich srovnání obtížné. Aktuálně jsou však k dispozici i data z reálného světa (RWE) s využitím statistických nástrojů umožňujících párování patientských populací léčených jednotlivými komerčními produkty, kupř. z registru DESCAR-T (29). Část autorů poukazuje na procentuálně vyšší efektivitu axi-celu proti tisacelu v kontextu dosažených CR a/ nebo PFS, avšak s různou mírou statistické signifikance (29, 30); současně většina těchto

analýz poukazuje na vyšší toxicitu axi-celu, především v kontextu neurotoxicity.

Skutečnou změnou paradigmatu v léčbě DLBCL však byla data poprvé zveřejněna v roce 2021, kdy Locke et al. (22) a Kamdar et al. (31) ukázali, že pacienti s chemorefrakterním DLBCL nebo s relapsem do 12 měsíců od ukončení primoterapie profitují z terapie axi-celem (studie ZUMA-7), resp. liso-celem (studie TRANSFORM) více než z dosavadní standardní péče (SOC – standard of care) založené na záchranné (obvykle na platině založené) chemoterapii s konsolidací autologní transplantací kostní dřeně (ASCT) (Tab. 1). Studie ZUMA-7 zahrnovala 359 pacientů, s mediánem věku 59 let, převážně s rozsáhlým postižením (klinické stadium III–IV 79 %). Do ramene SOC bylo zařazeno 179 pacientů, k ASCT se však reálně dostalo 64 (35 %), především z důvodu chemorefrakterity svého onemocnění. Pacienti randomizovaní k terapii axi-celem jej dostali v 170 případech ze 180; důvodem nepodání CAR T-ly byla progresse onemocnění se zhoršením stavu či jiné komplikace; přemostující terapie u pacientů s axi-celem, vyjma kortikoidů, povolena nebyla. Kompletní remise byla dosažena u 65 % pacientů v rameni s axi-celem (OR 83 %) a u 32 % u pacientů léčených záchrannou chemoterapií (OR 50 %) (22). Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii TRANSFORM (31) (Tab. 1). Naopak negativně dopadlo srovnání SOC s tisacelem v podobné kohortě pacientů. Diskutovaných důvodů je více, především v kontextu designu studie a dlouhé doby od aferézy do podání (32).

Slibných výsledků bylo dosaženo i v terapii 2. linie u pacientů nevhodných k ASCT z důvodu věku a/nebo komorbidit. Studie ALYCANTE zahrnovala 69 pacientů (reálně infundovaných 62) s mediánem věku 70 let. Kompletní remise bylo dosaženo u 82 % pacientů; při mediánu sledování 12 měsíců jsou PFS a OS 49 % a 78 % resp. (33). Cytokinová bouře, ICANS a protrahované cytopenie 3. a vyššího stupně byly pozorovány u 10 %, 17 % a 35 % pacientů resp.; nerelapsová mortalita byla 10 % (33). Podobných výsledků a s příznivějším toxickým profilem bylo dosaženo v populaci pacientů s DLBCL nevhodných k ASCT i při terapii liso-celem (studie PILOT) (34) (Tab. 1). V kontextu

tu výsledků historických dat a dosavadních konvenčních léčebných možností jsou tyto výsledky mimořádně příznivé. Limitací u části populace však pravděpodobně pořád bude bezpečnostní profil aktuálně dostupných preparátů.

Na základě výše uvedených studií byl axi-cel schválen (FDA i EMA) pro použití ve 2. linii u pacientů s chemorefrakterní nemocí nebo relapsem do 12 měsíců a takto je k dispozici i v ČR. Tisa-cel v kontextu výsledků studie BELINDA toto schválení nemá; liso-cel v ČR k dispozici není.

Specifickou kohortou jsou pacienti s primárním či sekundárním postižením centrálního nervového systému (CNS). Studie s axi-celem a tisacelem tyto pacienty exkludovaly především z obav z exaltované neurotoxicity a nízké efektivity při specifickém imunosupresivním milieu v CNS. Dnes jsou nicméně k dispozici data, která poukazují na efektivní průnik CAR T-ly do CNS s dobrou léčebnou odpovědí a bez signifikantně vyššího rizika toxicity (35, 36), (Tab. 1).

V budoucnu lze očekávat snahu o zařazení CAR T-ly terapie i do časnějších léčebných linií. Studie ZUMA-12 zahrnující 37 pacientů s rizikovým DLBCL (IPI ≥ 3 , nebo high-grade B-NHL léčených axi-celem v rámci protokolu 1. linie při nedosažení CR po 2 cyklech terapie (převážně R-CHOP nebo DA-EPOCH-R). Kompletní remisí dosáhlo 78 % pacientů; při sledování 16 měs. nebylo mediánu PFS dosaženo (CR) (38). Aktuálně se čeká na výsledky randomizované studie ZUMA-23 (NCT05371093) srovnávající axi-cel vs. R-CHOP nebo DA-EPOCH-R v 1. linii u pacientů s DLBCL s vysokým rizikem; postižení CNS je i zde vylučovacím kritériem.

Folikulární lymfom

Folikulární lymfom (FL) patří k nejčastěji diagnostikovaným B-NHL v západním světě. Přesto, že se řadí k indolentním malignitám, u části pacientů probíhá agresivněji a vyžaduje časně zahájení terapie. Většina pacientů navíc dříve nebo později zrelabuje, přičemž s každým dalším relapsem se délka očekávaného přežití zkracuje (39). Obzvláště nepříznivou prognózu mají pacienti s relapsem do 2 let od ukončení terapie (tzv. POD24) (40). Aktuální terapeutické možnosti zahrnují konvenční

Tab. 1. Efektivita a toxicita různých CAR T-ly produktů v terapii NHL v rámci studií i dat z reálného světa (RWE)

Reference	Produkt	Cílová populace	Th linie	Počet pacientů	OR	CR	PFS	OS	CRS gr ≥ 3	ICANS gr ≥ 3
Zuma-1 (27)	Axi-cel	R/R DLBCL (vč. trFL), PMBL	3. a více	101	83 %	58 %	6 m	26 m	11 %	32 %
Juliet (28)	Tisa-cel	R/R DLBCL (vč. trFL, HGBL)	3. a více	115	53 %	39 %	3 m	11 m	23 %	12 %
Transcend NHL 001 (63)	Liso-cel	R/R DLBCL FL gr 3	3. a více	256	73 %	53 %	7 m	21 m	2 %	10 %
Zuma-2	Brexu-cel	R/R MCL, po Th BTKi	2. a více	74	85 %	59 %	28 m	47 m	15 %	31 %
Belinda (32)	Tisa-cel	DLBCL s prim. progresí/časným relapsem	2. linie	162	46 %	28 %	3 m	NR	5 %	2 %
Zuma-5 (42)	Axi-cel	R/R FL, MZL	3. a více	104 (84 FL)	92 %	76 %	24 m 57 %	24 m 78 %	7 %	19 %
Elara (41)	Tisa-cel	R/R FL	3. a více	97	86 %	69 %	12 m 73 %	12 m 97 %	0 %	3 %
Alycante (33)	Axi-cel	DLBC, s časnou progresí/relapsem nevhodní k ASCT	2. linie	69	92 %	82 %	12 m 49 %	12 m 78 %	10 %	18 %
Pilot (34)	Liso-cel	DLBC, s časnou progresí/relapsem nevhodní k ASCT	2. linie	61	80 %	54 %	9 m	NR	2 %	5 %
Zuma-12 (38)	Axi-cel	double/triple-hit B-NHL a DLBCL s IPI ≥ 3	1. linie	37	89 %	78 %	12 m 75 %	12 m 91 %	8 %	23 %
Nastoupil et al. (61)	Axi-cel	R/R DLBCL (RWE)	3. a více	275	82 %	58 %	8 m	NR	7 %	31 %
Bachy et al. (29)	Axi-cel a tisa-cel	R/R B-NHL (DLBCL, HGBL, trFL, trMZL, PCNSL, PMBL) (RWE)	3. a více	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 %
Ayuk et al. (35)	Axi-cel, tisa-cel	R/R SCNSL	3. a více	28	64 %	32 %	12 m 41 %	NR	21 %	15 %
Iacoboni et al. (46)	Brexu-cel	R/R MCL po BTKi (RWE)	2.–11. linie	33	91 %	79 %	12 m 51 %	12 m 61 %	8 %	32 %
Kambhampati et al. (45)	Brexu-cel	R/R MCL	3. a více	446	95 %	84 %	12 m 54 %	12 m 55 %	10 %	28 %
Godwin et al. (64)	Liso-cel	R/R DLBCL (NCT03744676)	3. a více	34	81 %	61 %	DOR 15 m	NR	0 %	3 %
Transcend CLL 004 (65)	Liso-cel	CLL, po Th BTKi	3. a více	22	82 %	45 %	18 m	NR	9 %	17 %
Kittai et al. (66)	Axi-cel	RT	3.–7. linie	8	100 %	52 %	NR	NR	13 %	38 %
Kittai et al. (67)	Axi-cel, brexu-cel, liso-cel, tisa-cel	CLL, RT	1.–11.	62	65 %	47 %	4,7 m	8,5 m	15 %	38 %

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk; B-NHL – B-nonHodgkinský lymfom; BTKi – inhibitory Brutonovy kinázy; CLL – chronická lymfocytární leukémie; CR – kompletní remise; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom; FL – folikulární lymfom; gr – stupeň; HGBL – high grade B-NHL; ICANS – neurotoxická asociovaná s imunokomponentními buňkami; IPI – international prognostic index; MCL – lymfom z pláštěvých buněk; MZL – lymfom z marginální zóny; NR – nereportován; OR – celková odpověď; OS – celkové přežití; PCNSL – primární CNS lymfom; PFS – přežití bez progresse; PMBL – primární mediastinální B-lymfom; R/R – refrakterní/relabovaný; RT – Richterova transformace; SCNSL – sekundární CNS lymfom; Th – terapie; tr – transformovaný

chemoimunoterapii, ale i tzv. chemo-free režimy, vč. cílených léčiv či bispecifických protilátek.

U pacientů s relabovanou nebo refrakterní (R/R) chorobou po 2 a více liniích terapie (s očekávaným PFS dle studie SCHOLAR-5 kolem 10 měs. (39)) je aktuálně již k dispozici i komerční terapie CAR T-lymfocyty. Schválení této léčby regulujícími autoritami je založeno na výsledcích studií ELARA (41) a ZUMA-5 (42). Ty hodnotily efektivitu tisacelu (n = 97) resp. axi-celu (n = 127) v terapii pacientů s R/R FL (gr 1–3a) po 2 a více terapeutických liniích (medián 4 resp. 3).

V obou studiích měla většina pacientů pokročilé onemocnění (klinické stadium III–IV). Ve studii ELARA (tisacel) bylo 63 % pacientů s POD24; odpovědi bylo dosaženo u 86 %, přičemž 69 % pacientů dosáhlo CR; po 36měsíčním sledování bylo PFS 53 % pro celou kohortu (50 % pro pacienty s POD24); CRS mělo 50 % pacientů převážně nízkého stupně, neurotoxicita byla vzácná (41). Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii ZUMA-5 (42). Kompletní remisi dosáhlo 79 % pacientů, PR pak 19 %. Medián PFS u pacientů s POD24 (57 % z kohorty) byl 40 měsíců, u pacientů bez POD24 nebyl medián PFS dosažen.

Tyto příznivější výsledky byly vykoupeny o něco vyšší toxicitou, především ICANS, který byl u 19 % reportován ve 3. a vyšším stupni. Tisacel má aktuálně v ČR schválenou indikaci v 3., axi-cel ve 4. a vyšší linii. V terapii FL byla, v rámci studie TRANSCEND FL (43), hodnocena i efektivita a bezpečnost liso-celu. Výsledky byly mimořádně příznivé s dosažením CR u 94 % pacientů, s dobrým bezpečnostním profilem. Bude jistě zajímavé sledovat i přímé srovnání CAR T-ly terapie s jinými standardními léčebnými možnostmi (NCT05371093). Výsledky těchto klinických zkoušek zatím k dispozici nejsou.

Mantle cell lymfom

Pro terapii pacientů s Mantle cell lymfomem (MCL) je aktuálně k dispozici produkt brexu-cel, a to pro terapii v 3. a dalších liniích; podmínkou je selhání terapie BTKi. Schválení této indikace vychází z výsledků studie ZUMA-2 (44), ve které bylo léčeno 68 pacientů (z původně zahrnutých 74 – u 3 došlo k selhání produkce, 2 nebyli infundováni pro fulminantní progresi) s mediánem věku 65 let, s mediánem předchozích terapeutických linií 3 (1–5); 54 % bylo v některé z předchozích linií léčeno bendamustinem; všichni pacienti byli předlčení BTKi; mutace TP53 byla detekována u 17 % pacientů. Přemostující terapie (kortikoidy nebo BTKi) byla použita u 37 % pacientů. Kompletní remise byla dosažena u 68 %; při 36měsíčním sledování byl medián PFS 26 měsíců a medián celkového přežití (OS) 47 měs.; i přes horší funkčnost T-ly, pacienti po terapii bendamustinem z léčby brexu-celtem též benefitovali (44). Ve srovnání s jinými produkty byla pozorována vyšší toxicita, především pak neurotoxicita a protrahované cytopenie s infekcí (Tab. 1). Významné NÚ byly také pozorovány v reálné praxi s nerelapsovou mortalitou v prvním roce 9–15 % (45, 46); CR byla v různých analýzách dosažena v ~80 %. Problémem může opět být kontrola onemocnění při produkci brexu-celu, zvláště pak v kontextu agresivity choroby progredující po BTKi (47). Brexu-cel však představuje mimořádně efektivní léčbu umožňující dlouhodobou remisi u významné části pacientů. Podobně jako u předchozích diagnóz je, ve světle komplikací, potřebný citlivý výběr pacientů.

Jiné B-NHL

U jiných B-NHL jsou data o použití CAR T-ly poměrně limitovaná. Studie ZUMA-5 zahrnovala i 31 pacientů s R/R lymfomem z marginální zóny (MZL), včetně pacientů s POD24. Kompletní remise byla dosažena v 63 %, OR bylo 83 %; po 32měsíčním sledování nebyl medián PFS ani OS dosažen. Sledování toxicity nepřineslo nová hlášení (42).

V terapii chronické lymfocytární leukemie, která má ve svém léčebném armamentáriu vícero alternativ, se CAR T-ly prozatím široce neuplatnily; data z terapie menších

kohort byla publikována s poměrně variabilními výsledky (48–50) (Tab. 1). Naděje však mohou přinést pacientům s Richterovou transformací (RT), kde, jak je známo, konvenční chemoimunoterapie často selhává (51). Publikovaná data jsou i zde strohá, jelikož vyjma liso-celu byla RT pro studie s aktuálně komerčně dostupnými CAR T-ly vylučovacím kritériem. Na výsledky zkoušení kombinačních strategií (liso-cel + zanubrutinib (NCT05873712), či liso-cel + ibrutinib + nivolumab (NCT05672173)) se čeká.

CAR T-lymfocyty v terapii T-non-Hodgkinských lymfomů

Naděje na dlouhodobou remisi má pouze ~40 % pacientů s T-non-Hodgkinským lymfomem (T-NHL). Pacienti s R/R chorobou mají mimořádně nepříznivou prognózu s mediánem přežití pouze několik měsíců (52). Revoluce analogická zavedení rituximabu do terapie B-NHL zatím v léčbě T-NHL neproběhla, byť kupř. brentuximab-vedotin prognózu pacientů s CD30+ T-NHL významně zlepšil (53). Objevuje se tedy snaha zařadit do armamentária léčby i CAR T-ly. Jejich využití však komplikuje řada faktorů. Roli hraje riziko „bratrovraždy“ s ohledem na expresi společných Ag pro T-ly i T-NHL; zde je možným řešením genetická či posttranslační manipulace snižující expresi cílového panT Ag (kupř. CD7). Další komplikací je riziko dlouhodobé aplázie T-ly, které má proti B-ly aplázii širší důsledky, vč. hlubší imunosuprese a poškození nádorové surveillancie s rizikem rozvoje syndromu podobného AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) (54). Jedním z kandidátních cílových Ag, který není povšechně exprimován, je konstantní doména 1 nebo 2 β-řetězce T-buněčného receptoru (TCRB1, -2). Normální T-ly jsou tvořeny směsí TRBC1 a TRBC2 subpopulací; T-NHL jakožto klonální onemocnění pak exprimují pouze jeden typ TRBC, čehož lze při cílení CAR T-ly využít (55). S ohledem na způsob selekce T-ly při výrobě produktu je nakonec rizikem i kontaminace finálního produktu transdukovými maligními buňkami (54). Tomu lze předejít výběrem jiného buněčného zdroje – NK buněk nebo alogenních T-ly (56, 57). Aktuálně dostupná data pro terapii T-NHL

CAR T-ly jsou velmi limitovaná, vázaná na nízký počet pacientů s krátkým sledováním. Na výsledky rozsáhlejších studií, které by mohly přinést pacientům s R/R T-NHL naději, si ještě budeme muset počkat.

Další perspektivy

V kontextu rizika progresu onemocnění při čekání na finální CAR T-ly produkt se objevují snahy tuto produkci zrychlit. Aktuálně již jsou k dispozici data o efektivitě anti-CD19 CAR T-ly produktu YTB323 (Rapcabtagene Autoleucel), kterého produkce trvá pouhé 2 dny (NCT03960840); k expanzi dochází *in vivo* v těle pacienta. Autoři navíc proklamují i zachování příznivějšího fenotypu T-ly se zvýšením jejich protinádorové aktivity. Recentně byla publikována data z první eskalační fáze studie u 47 pacientů s DLBCL (58) s dosažením CR u 62 % pacientů. V rámci klinických studií se objevují i další tzv. „Fast CART“ produkty (kupř. studie Atlanta-1/CP0201-NHL) (59). Protože však je část pacientů v okamžiku indikace k CAR T-ly lymfopenická či z jiných důvodů nevhodná k aferéze, diskutuje se stále více i o alogenních CAR T-ly. Aloreaktivitu dárcovských T-ly lze limitovat genetickou manipulací eliminující expresi vlastního TCR (57). Další možností je využití jiných buněčných zdrojů, kupř. NK-buněk (60). Experimentální data využívající vyšší generace CAR T-ly, jiné buněčné zdroje, případně CAR buňky s více cíli jsou aktuálně velmi bohatá (61, 62). Až rozsáhlejší klinické zkoušení ukáže, které produkty se dostanou do reálné praxe.

Závěr

Terapie NHL prochází obrovským vývojem. V posledních letech jsme byli několikrát svědky změny paradigmatu v terapii různých lymfoidních malignit. Trend se stále více ubírá směrem k využití nechemoterapeutických přístupů a ze sledování rychle přibývajících dat lze předpokládat, že v budoucnu se nové terapeutické metody, včetně CAR T-ly, budou posouvat do stále časnějších fází terapie a jejich indikace budou širší. Většina těchto překotných změn se týká B-NHL, bude proto zajímavé sledovat, zdali nové přístupy v buněčné terapii přinesou stejnou naději i pacientům s T-buněčnými malignitami.

LITERATURA

1. Duell J, Lurati S, Ditttrich M, et al. First Generation Chimeric Antigen Receptor Display Functional Defects In Key Signal Pathways Upon Antigen Stimulation. *Blood* (Internet). 2010;116:2088 LP-2088. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/116/21/2088.abstract>.
2. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov*. 2013;3:388-398.
3. O'Brien S, Nastoupil LJ, Essell J, et al. A First-in-Human Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of CB-010, a Next-Generation CRISPR-Edited Allogeneic Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy with a PD-1 Knockout, in Patients with Relapsed/Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ANTLER Study). *Blood* (Internet). 2022;140:9457-9458. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-168128>.
4. Sahillioglu AC, Schumacher TN. Safety switches for adoptive cell therapy. *Curr Opin Immunol* (Internet). 2022;74:190-198. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791521000893>.
5. Benmebarek M-R, Karches CH, Cadilha BL, et al. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20.
6. Spiegel JY, Sahaf B, Hossain N, et al. Elevated Axicabtagene Ciloleucel (CAR-19) Expansion By Immunophenotyping Is Associated with Toxicity in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* (Internet). 2018;132:576 LP-576. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/576.abstract.
7. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, et al. Cytokine Release Syndrome: Current Perspectives. *ImmunoTargets Ther*. 2019;8:43-52.
8. Mucha SR, Rajendram P. Management and Prevention of Cellular-Therapy-Related Toxicity: Early and Late Complications. *Curr. Oncol*. 2023; p. 5003-5023.
9. Jung S, Greiner J, von Harsdorf S, et al. Fatal late-onset CAR T-cell-mediated encephalitis after axicabtagene-ciloleucel in a patient with large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5:3789-3793.
10. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. England*; 2022; p. 259-275.
11. Asokan S, Cullin N, Stein-Thoeringer CK, et al. CAR-T Cell Therapy and the Gut Microbiota. *Cancers* (Basel). 2023;15.
12. Park JH, Sauter CS, Palomba ML, et al. A Phase II Study of Prophylactic Anakinra to Prevent CRS and Neurotoxicity in Patients Receiving CD19 CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphoma. *Blood* (Internet). 2021;138:96. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-150431>.
13. Hanna KS, Kaur H, Alazeh MS, et al. Cardiotoxicity Associated With Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Hematologic Malignancies: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14:e28162.
14. Rejeski K, Wang Y, Hansen DK, et al. Applying the EHA/EBMT Grading for ICAHT after CAR-T: Comparative Incidence and Association with Infections and Mortality. *Blood Adv*. 2024.
15. Lemoine J, Bachy E, Cartron G, et al. Nonrelapse mortality after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: a LYSA study from the DESCAR-T registry. *Blood Adv*. 2023;7:6589-6598.
16. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138:2499-2513.
17. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood* (Internet). 2023;142:865-877. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2023020578>.
18. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4:5607-5615.
19. Jaeger U, Bishop MR, Salles G, et al. Myc Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel in the JULIET Trial. *Blood* (Internet). 2020;136:48-49. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137045>.
20. Locke FL, Oluwole OO, Kuruvilla J, et al. Association of Metabolic Tumor Volume (MTV) and Clinical Outcomes in Second-Line (2L) Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Following Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care (SOC) Therapy in ZUMA-7. *Blood* (Internet). 2022;140:638-640. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158492>.
21. Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. *Blood* (Internet). 2018;132:91 LP-91. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/91.abstract.
22. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386:640-654.
23. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AA, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42:205-217.
24. Greenbaum U, Hashmi H, Elsayy M, et al. Prognostic Impact of Comorbidities on Outcomes of Patients (pts) with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma (r/r LBCL) Treated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy (CART). *Blood* (Internet). 2022;140:4636-4638. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-169452>.
25. Jaglowski S, Hu Z-H, Zhang Y, et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Blood* (Internet). 2019;134:766. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-130983>.
26. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, et al. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. *Curr Res Transl Med* (Internet). 2020;68:159-170. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452318620300386>.
27. Jacobson C, Locke FL, Ghobadi A, et al. Long-Term (≥ 4 Year and ≥ 5 Year) Overall Survival (OS) By 12- and 24-Month Event-Free Survival (EFS): An Updated Analysis of ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients (Pts) with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Blood* (Internet). 2021;138:1764. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-148078>.
28. Schuster SJ, Tam CS, Borchman P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* (Internet). 2021;22:1403-1415. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00375-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00375-2).
29. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2022;28:2145-2154.
30. Kwon M, Iacoboni G, Reguera JL, et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica* (Internet). 2022;108:110-121. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.280805>.
31. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis. *Lancet* (Internet). 2022;399:2294-2308. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6).
32. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;386:629-639.
33. Houot R, Bachy E, Cartron G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* (Internet). 2023;29:2593-2601. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02572-5>.
34. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* (Internet). 2022;23:1066-1077. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00339-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00339-4).
35. Ayuk F, Gagemann N, von Tresckow B, et al. Real-world results of CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma with CNS involvement: a GLA/DRST study. *Blood Adv* (Internet). 2023;7:5316-5319. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010336>.
36. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv*. 2023;7:32-39.
37. Jacobson CA, Falvey C, Bouvier R, et al. A Pilot Study of Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) for the Treatment of Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma (CNSL). *Blood* (Internet). 2022;140:1060-1061. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-165256>.
38. Chavez JC, Dickinson M, Munoz JL, et al. 3-Year Analysis of ZUMA-12: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) As First-Line Therapy in Patients with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Blood* (Internet). 2023;142:894. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-174510>.
39. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica* (Internet). 2022;108:822-832. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.281421>.
40. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, et al. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncol Ther* (Internet). 2021;9:329-346. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00161-5>.
41. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022;28:325-332.
42. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (Internet). 2022;23:91-103. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X).
43. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. TRANS-CEND FL: PHASE 2 STUDY RESULTS OF LISOCABTAGENE MARALEUCEL (LISO-CEL) IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) FOLLICULAR LYMPHOMA (FL). *Hematol Oncol* (Internet). 2023;41:877-880. Available from: https://doi.org/10.1002/hon.3196_LBA4.
44. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol* (Internet). 2022;JCO.21.02370. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02370>.

Další literatura u autorky a na www.onkologics.cz