

NOVÁ NÁDEJ V LIEČBE ONKOHEMATOLOGICKÝCH OCHORENÍ DETÍ A MLADÝCH DOSPELÝCH

Imunoterapia sa dnes stala uznávanou súčasťou komplexnej onkologickej liečby. Predstavuje moderný prístup v liečbe pacientov trpiacich malignitami. Využíva prirodzenú vlastnosť imunitného systému chrániť organizmus pred nádorovým bujnením. Imunoterapia nádorov je buď antigénne nešpecifická (rôzne stimulatory imunitného systému) alebo antigénne špecifická (cielená rôznymi mechanizmami na nádorové štruktúry). Kombinácia štandardnej onkologickej terapie a moderných spôsobov onkoterapie umožňuje docieľiť zvýšenú mieru liečebných odpovedí a predĺženie mediánu celkového prežitia onkologických pacientov. Tisagenlekleucel je jedným zo zástupcov špecifických imunoterapeutických liekov na liečbu hematologických nádorov. Ide o individualizovanú liečbu, ktorá je šitá na mieru konkrétnemu pacientovi.

■ Tisagenlekleucel patrí medzi inovatívne liečebné metódy pacientovými geneticky upravenými T lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom (CAR). Využíva špecifickú imunitnú reakciu na zničenie nádorových buniek. Pre mnohých pacientov s B bunkovými malignitami (akútna lymfoblastická leukémia a veľkobunkový lymfóm B buniek) je reálnou nádejou na vyliečenie. Svedčia o tom aj výsledky štúdií, ktoré sledujú týchto pacientov už viac ako 5 rokov.

Na liečbu akých hematologických ochorení sa používa tisagenlekleucel?

Imunoterapia hematologických nádorov sa využíva u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba chemoterapiou alebo transplantáciou kostnej drene a ochorenie sa u nich objavilo znovu.

Tisagenlekleucel je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov a mladých dospelých do 25 rokov trpiacich akútnou

ktorom proliferujú bunky prevažne B-lymfoidného radu (80 % B-lymfocyty > 20 % T-lymfocyty). Tvorí 75 % všetkých prípadov detskej leukémie. Za jej vznik sú zodpovedné chromozomálne abnormality, spontánne sa objavujúce v génoch regulujúcich populáciu lymfoidných buniek. ALL sa prejavuje zvýšenou únavou, horúčkou, bledosťou, krvácaním z ďasien, nočným potením a vznikom purpury (bodkovité krvácanie do kože a slizníc).

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek (DLBCL) je najčastejší podtypom non-Hodgkinovho lymfómu, vo väčšine prípadov vyskytujúci sa u dospelých. Manifestuje sa jednou alebo viacerými rýchlorastúcimi masami v lymfatických uzlinách alebo v ich okolí.

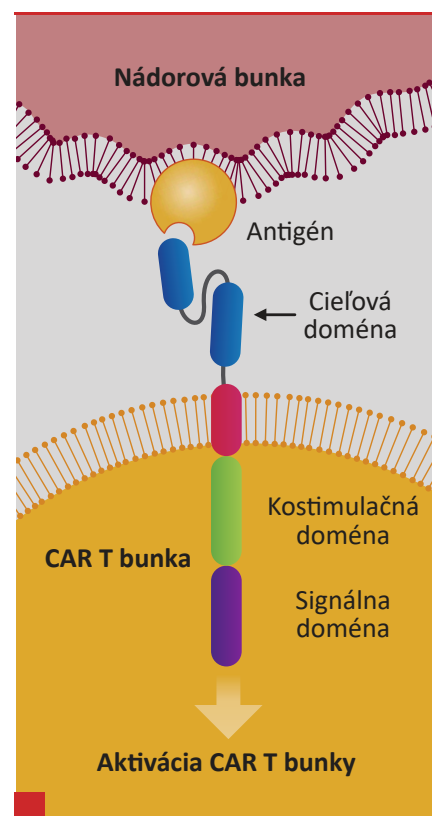
Čo sú to CAR T lymfocyty?

CAR-T lymfocyty – T lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom, sú geneticky modifikované T lymfocyty.

straňovať onkologickým ochorením zasiahnuté bunky.

Z čoho sa skladá CAR chimerický antigénový receptor?

CAR sa skladá z niekoľkých domén: extracelulárnej domény, ktorej úlohou je viazať sa na CD19 antigén B-lymfocytov transmembránovej domény. Transmembránová doména spája extracelulárnu



■ Obrázok 1 Štruktúra a mechanizmus účinku tisagenlekleucelu

Zdroj: upravené podľa Vranovský A., 2020.

” Tisagenlekleucel patrí medzi inovatívne liečebné metódy pacientovými geneticky upravenými T lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom (CAR).“

lymfoblastickou leukémiou B buniek (ALL), ktorá je refraktérna, alebo v minimálne druhom relapse. U dospelých pacientov je tisagenlekleucel indikovaný na liečbu relabujúceho alebo refraktérneho difúzneho veľkobunkového lymfómu B buniek (DLBCL), v prípadoch, kedy pacienti neodpovedali na minimálne dve predchádzajúce liečby. Akútna lymfoblastická leukémia je ochorenie, pri

Úpravou T lymfocytov v laboratóriu sa na T lymfocyty chorého naviaže geneticky upravený CAR chimerický antigénový receptor. Tento receptor špecificky viaže konkrétny proteín nádorových buniek. V prípade tisagenlekleucelu ide o CD19 antigén, prítomný na povrchu nádorových buniek u pacientov s ALL alebo DLBCL. Imunitný systém pacienta tak dokáže špecificky vychytávať a od-



doménu s intracelulárnymi doménami. Medzi intracelulárne domény patria aj kostimulačné domény. Úlohou kostimulačných domén je napríklad zvýšenie expanzie a perzistencie T-lymfocytov. Tisagenlecleucel využíva ako kostimulačnú doménu 4-1BB (CD137) – obrázok 1.

Mechanizmus účinku

Tisagenlecleucel využíva vo svojom mechanizme pôsobenia chimérický antigénový receptor CAR. Aktivovaný CAR sa následne naviaže na CD19 – s tumorom asociovaný antigén, ktorý je prezentovaný na povrchu B-lymfocytov pri ALL alebo DLBCL.

Príprava lieku

Na prípravu lieku s obsahom tisagenlecleucelu je potrebné pacientovi leukaferézou odobrať telu vlastné T-lymfocyty. Odber leukaferézou trvá 3 – 6 hodín a samotný nie je bolestivý, následne sa bunky konzervujú zmrazením. Po rozmrazení sa bunky spracujú tak, aby sa oddelili len T bunky a odstránili sa ďalšie typy buniek (monocyty, B lymfocyty). Oddelené T-lymfocyty sa opäť zmrazia a smerujú do laboratória. V laboratóriu sa T bunky aktivujú väzbou na

” *Onkoimunoterapia sa v posledných rokoch stala búrlivo sa rozvíjajúcou oblasťou onkológie.*”

paramagnetické guľôčky potiahnuté protilátkou anti-CD3/CD28.

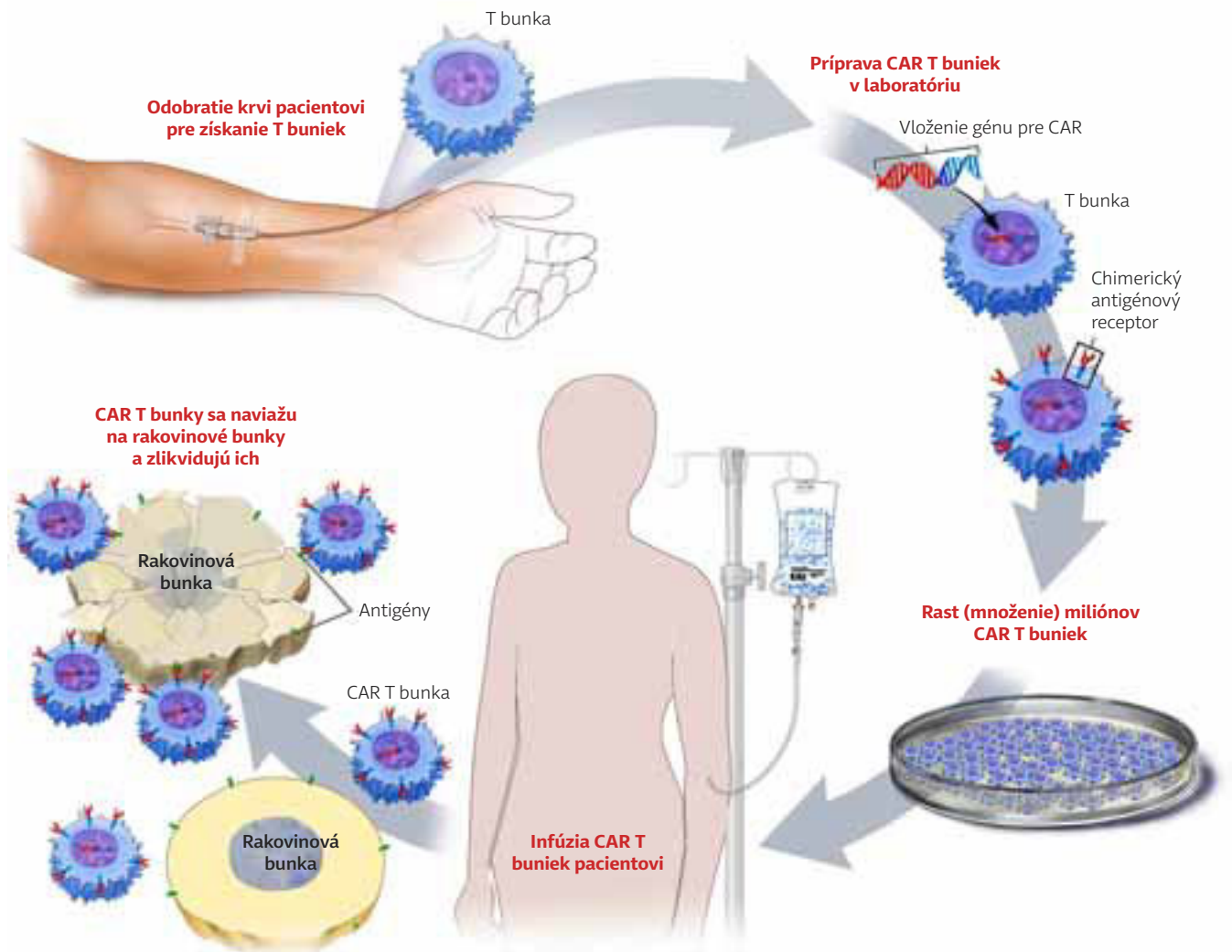
Lentivirusový vektor do nich následne preniesie transgén anti-CD19 CAR (transgén je gén, ktorý bol prenosený z jedného organizmu do druhého). T bunky sa kultivujú niekoľko dní, aby sa dosiahol požadovaný počet CAR-positívnych T buniek. Bunky sa potom oddelia od guľôčok, zozbierajú sa, umyjú sa a znova sa konzervujú zmrazením.

Proces tvorby CAR-T lymfocytov môže trvať 3 – 4 týždne. Potom sú nové CAR-T lymfocyty pripravené na podanie pacientovi. Tisagenlecleucel je pripravovaný do etylénvinylacetátových infúzných vakov, zloženie jedného vaku je špecifické pre konkrétneho pacienta a obsahuje $1,2 \times 10^6$ až 6×10^8 životaschopných CAR-T buniek. Jeho čas použiteľnosti je 9 mesiacov. Uchovávaný má byť za špecifických, presne definovaných podmienok a podávať sa má do 30 minút po rozmrazení (obrázok 2).

Príprava pacienta na podanie lieku

Pred podaním lieku je potrebné, aby pacient podstúpil krátkodobú lymfodeplečnú chemoterapiu (napríklad fludarabínom a cyklofosfamidom po dobu 2 až 3 dní), ktorá zničí značné množstvo rakovinových buniek a pripraví imunitný systém na príjem nových T-buniek. Tesne pred podaním infúzie sa pacientovi podáva paracetamol a vybrané antihistaminikum na minimalizáciu akútnych reakcií na podané liečivo. V čase podania infúzie tisagenlecleucelu musí byť k dispozícii liečivo tocilizumab, pre prípad výskytu syndrómu uvoľňovania cytokínov.

Tisagenlecleucel je podávaný jednorazovo, jednou infúziou. Dávkovanie tisagenlecleucelu je nasledovné: pediatrickým a mladým pacientom s B-bunkovou ALL s hmotnosťou rovnou a menšou ako 50 kg sa podáva $0,2 - 5,0 \times 10^6$ CAR-T buniek/kg. Pri pacientoch s hmotnosťou nad 50 kg sa podáva $0,1 - 2,5 \times 10^8$ CAR-T buniek (ďalej sa nezohľadňuje



■ Obrázok 2 Terapia CAR T bunkami

Zdroj: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy>

telesná hmotnosť). Dospelým pacientom s DLBCL sa podáva 0,6 až 6×10^8 CAR-T buniek (ďalej sa nezohľadňuje telesná hmotnosť). Po prijatí infúzie tisagenlekleucelu je potrebné, aby bol pacient pod lekárske dohľadom minimálne 10 dní, pre prípad výskytu závažných nežiaducich reakcií. Po uplynutí 10 dní lekár rozhodne o ďalšom sledovaní pacienta, pacient je však poučený, aby minimálne 4 týždne po absolvovaní liečby zostal vo vzdialenosti do dvoch hodín cesty od kvalifikovaného liečebného centra. Pacient po prijatí liečby nesmie darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu. Do 8 týždňov po prijatí infúzie tisagenlekleucelu je ovplyvnená pacientova schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

Liečba tisagenlekleucelom je časovo náročná, preto musí mať každý pacient liečbu schválenú multidisciplinárnym tímom odborníkov. Posudzuje sa progresia pacientovho ochorenia, jeho celkový vý-

konnostný stav, robí sa skríning obličiek, pečene, pľúc a srdca. Infúzia tisagenlekleucelom má byť oddialená v prípadoch, kedy má pacient prebiehajúcu infekciu, ak má z predchádzajúcich chemoterapií závažné nežiaduce reakcie (srdcové,

pľúcne...), ak trpí po transplantácii akútnou rejekeciou – štep versus hostiteľ, alebo ak má rýchlu progresiu lymfómu po lymfodeplečnej chemoterapii.

T-lymfocyty odobraté pacientom pozitívnym na vírus hepatitídy typu B, vírus hepatitídy typu C, alebo vírus HIV (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti) nesmú byť použité na výrobu tisagenlekleucelu. U pacientov s aktívnou leukémiou CNS a aktívnym lymfómom CNS sú ob-

medzené skúsenosti s použitím tisagenlekleucelu a pomer rizika a prínosu nie je v tejto populácii stanovený. Tisagenlekleucel je kontraindikovaný pri tehotenstve a laktácii a pri precitlivenosti na liečivo alebo niektorú z pomocných látok.

„Liečba tisagenlekleucelom je časovo náročná, preto musí mať každý pacient liečbu schválenú multidisciplinárnym tímom odborníkov.“

Bezpečnosť nebola stanovená u pediatrických pacientov trpiacich ALL mladších ako 3 roky a u dospelých pacientov trpiacich DLBCL mladších ako 18 rokov.

Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky tisagenlekleucelu sú veľmi časté a v mnohých prípadoch závažné. Najčastejším nežiaducim účinkom je syndróm masívneho uvoľňovania cytokínov (cytokine relase syndrome = CRS, označovaný aj ako cytokínová búr-

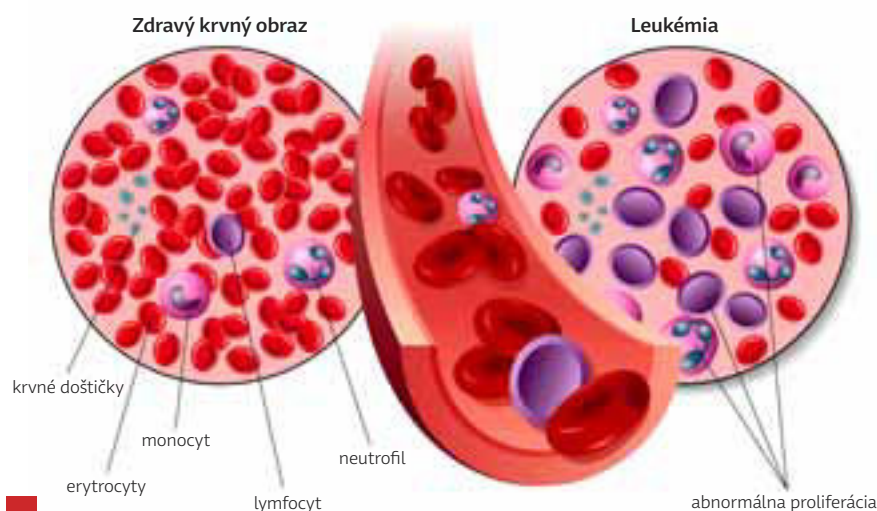
ka), ktorý vedie k silnej zápalovej odpovedi. Počas CRS sa nadmerne uvoľňujú prozápalové interleukíny, faktor nekrotizujúci tumor a makrofágy uvoľňujúce oxid dusnatý. CRS je život ohrozujúca reakcia vedúca k multiorgánovému zlyhávaniu (srdcové arytmie, insuficiencia srdca, poškodenia pečene so zvýšenými hladinami AST a ALT) až k smrti. Medzi jeho príznaky patrí vysoká horúčka, nauzea, vracanie, bolesť, hypotenzia, dyspnoe, tachypnoe, hypoxia. Objavuje sa do 1 – 10 dní po podaní infúzie tisagenlekleucelu a priemerne trvá 8 dní. Lieči sa podľa závažnosti pomocou tocilizumabu, antipyretík, oxygenoterapie, vazopresorov a iných liekov.

Ďalším závažným nežiaducim účinkom je neurologická toxicita, spôsobujúca poruchy vedomia, ťažkosti komunikovať a zmätenosť. Príznaky sa môžu vyskytovať do 8 týždňov od podania infúzie, stavy sú prechodné a môžu viesť k ohrozeniu života.

Tisagenlekleucel môže spôsobiť fibrilnú neutropéniu, hypogamaglobulinémiu/agamaglobulinémiu a dlhodobé cytopénie, ktoré zvyšujú riziko infekcií. Infekcie sú časté, závažné, život ohrozujúce a komplikujú priebeh CRS.

Klinické skúšky

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku bola posudzovaná v dvoch klinických štúdiách. Prvou z nich je Eliana. Táto klinická štúdia bola multicentrická, open-label štúdia fázy II s jednou skupinou. Tisagenlekleucel bol hodnotený u detí a mladých dospelých s relapsom ALL, ktorých vekový medián bol 11 rokov. Primárnym endpointom bol celkový podiel remisíí, buď kompletných, alebo kompletných s nekompletným zotavením krvného obrazu, počas troch mesiacov po infúzii. Infúziu tisagenlekleucelu prijalo 75 pacientov, z nich celkový podiel remisíí dosiahol 81 % pacientov. U 71 zo 75 účastníkov sa vyskytli nepriaznivé udalosti súvisiace s podaním lieku. Až 77 % pacientov malo syndróm uvoľňovania cytokínov, ktorého medián nástupu bol



„Koncept chimérických antigénnych receptorov predstavuje relatívne univerzálny, nový, imunitne špecifický personalizovaný prístup pre jednotlivého pacienta.“

tretí deň a medián trvania 8 dní. Až 41 % pacientov malo v dôsledku liečby trombocytopeniu trvajúcu dlhšie ako 28 dní a u 40 % pacientov sa vyskytla neurologická toxicita.

Druhá klinická štúdia bola Juliet. Išlo o multicentrickú, open-label štúdiu fázy II s jednou skupinou. Tisagenlekleucel sa hodnotil u dospelých pacientov s relapsujúcim DLBCL. Primárnym endpointom bol celkový podiel odpovede: 95/111 pacientov prijalo liečbu v americkej skupine a 16 pacientov v európskej skupine. Výsledkom po 14 mesiacoch sledovania pacientov po podaní infúzie bol celkový podiel odpovede 52 %.

Záver

Onkoimunoterapia sa v posledných rokoch stala búrlivo sa rozvíjajúcou oblasťou onkológie. Ohromný úspech buniek s chimérickými antigénnymi receptormi v liečbe leukémií pritiahol celosvetovú pozornosť vedcov k imunoterapii hematologických ochorení. Koncept chimérických antigénnych receptorov predstavuje relatívne univerzálny, nový, imunitne špecifický personalizovaný prí-

stup pre jednotlivého pacienta, ktorý dokáže naviazať rôzne antigény charakteristické pre onkologické ochorenia.

Štúdie s CAR T-bunkovou liečbou prebiehajú nielen u pacientov s rozličnými hematologickými malignitami, ako aj so lúdnymi nádormi. V súčasnosti sú CAR T-bunky najbližšie k registrácii v liečbe mnohopočetného myelómu, či chronickej lymfocytovej leukémie.



Spájame teóriu s praxou

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK. Projekt bol podporený z grantu KEGA 089 UK-4/2021.

Karmen Márföldiová
študentka 4. ročníka FaF UK v Bratislave
PharmDr. Eva Kráľová, PhD.
Katedra farmakológie a toxikológie,
FaF UK v Bratislave

Literatúra:

Buechner J, Kersten MJ, Fuchs M, Salmon F, Jäger U. Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy: Practical Considerations for Implementation in Europe. *HemaSphere*. 2018;2:1. <http://dx.doi.org/10.1097/H59.0000000000000018>

Lakota J. Nové pokroky v imunoterapii nádorov. *Onkológia (Bratisl.)*. 2016;11(6):384-387.

Maude SL, a spol. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2018; 378(5): 439-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.

Podrazil M, Bartůňková J. Pokroky imunoterapie v onkologii. *Remedia* 2019; 29: 271-276.

Schuster SJ, a spol. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980, 2019; 380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.

Vranovský A. CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov? *Onkológia (Bratisl.)*, 2020;15(3):190-194

Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Experimental Hematology & Oncology*. 2012, 29(1):36 DOI: 10.1186/2162-3619-1-36.

EMEA/H/C/004090 – Kymriah: EPAR – Product information 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_sk.pdf, April 2021