

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 povšečně 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.