

CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov?

MUDr. Andrej Vranovský, PhD.

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Liečba geneticky upravenými T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom predstavujú nový prístup v liečbe pacientov s hematologickými malignitami. V súčasnosti sú v Európe schválené dva produkty na liečbu agresívnych B-bunkových non-Hodgkinových lymfómov (NHL) a akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL), v krátkom čase však možno očakávať rozšírenie indikácií, ako aj schválenie nových produktov. Liečba CAR T-bunkami je výzvou pre poskytovateľov liečebnej starostlivosti, pretože je spojená s nateraz komplikovaným procesom získavania lieku a spektrom nežiaducich účinkov, ktoré sa v bežnej praxi hematológa či onkológa vyskytujú zriedkavo.

Kľúčové slová: CAR, chimérický antigénny receptor, imunoterapia, difúzny veľkobunkový lymfóm, akútna lymfoblastová leukémia

CAR T-cells – revolution in cancer immunotherapy?

Therapy with the genetically modified T-cells with the chimeric antigen receptor represents a new approach in the treatment of patients with hematologic malignancies. Two CAR T-cell products have been approved in Europe for the treatment of patients with aggressive Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and acute lymphoblastic leukemia (ALL), however, an extension of indications as well as approval of the new products are expected soon. Treatment with CAR T-cells represents a challenge for health care providers because currently is associated with a complicated process of the drug acquisition and a new spectrum of adverse events which occur infrequently in the daily practice of hematologist or oncologist.

Key words: CAR, chimeric antigen receptor, immunotherapy, diffuse large B-cell lymphoma, acute lymphoblastic leukemia

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(3):190-194

Úvod

Využitie imunitného systému na zničenie nádorových buniek je predmetom záujmu vedy už dlhé obdobie, klinické uplatnenie však viaceré spôsoby imunoterapie nádorov nachádzajú len v posledných rokoch. Prvé dôkazy o protinádorovom účinku buniek imunitného systému boli spojené s rozvojom alogénnej transplantácie kostnej drene v sedemdesiatych rokoch minulého storočia a objavením graft verzus leukémia efektu (1). Medzi ďalšie metódy imunoterapie nádorov patria napr. vakcíny, cytokíny, monoklonové protilátky, inhibitory kontrolného bodu imunity. Pokroky v tejto oblasti onkológie boli predmetom prehľadového článku aj v tomto časopise (2). Ďalším perspektívnym spôsobom terapie nádorových chorôb sú CAR T-bunky (T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom), ktoré boli v Európe registrované na klinické používanie v roku 2018. Ide o prvé schválenie gébovej terapie v onkológii. Jedným z dôkazov úspechov tejto terapie je príklad vyliečenia Emily Whiteheadovej, v čase liečby 7-ročného dievčatka, ktoré v roku 2011 podstúpilo liečbu CAR T-bunkami pre refraktérnu akútnu lymfoblastovú leukémiu (ALL). Dosiahla kom-

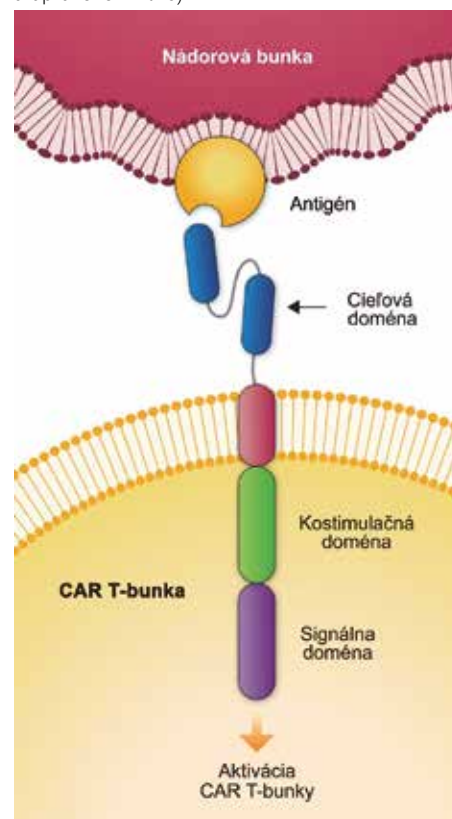
pletnú remisiu, ktorá pretrváva aj viac ako 9 rokov od CAR T-liečby.

Mechanizmus účinku, rozdelenie CAR T

CAR T-bunková liečba využíva geneticky upravené T-lymfocyty pacienta na rozpoznanie a zničenie nádorových buniek. CAR je syntetický proteín vznikajúci spojením extracelulárnej domény viažucej antigén (najčastejšie reťazec variabilného fragmentu imunoglobulínu) a signálnej domény T-bunkového receptora CD3ζ (obrázok 1). Novšie generácie CAR obsahujú ešte jednu alebo viac kostimulačných domén. Kostimulačné domény zvyšujú expanziu T-buniek, ich perzistenciu a cytolytické účinky v organizme pacienta. V súčasnosti sú najčastejšie využívanými kostimulačnými molekulami CD28 alebo 4-1BB (CD137). Na obrázku 2 sú znázornené jednotlivé generácie CAR T-bunkovej liečby. Tie, ktoré sú schválené a používané v klinickej praxi, patria do druhej generácie CAR T.

Prvé experimenty s genetickou úpravou T-lymfocytov vedúcou k expresii chimérického antigénového receptora sa uskutočnili pred viac ako 30 rokmi (5). Prvogenračné CAR T dokázali

Obrázok 1. Štruktúra chimérického antigénového receptora a mechanizmus účinku (prevzaté a upravené z lit. 3)



rozpoznať antigén nezávisle od HLA systému, T-bunková odpoveď však bola slabá z dôvodu obmedzenej signálnej kapacity. Pridanie kostimulačných mole-

kúl umožnilo vznik „živého lieku“ – CAR T-buniek expandujúcich a prežívajúcich v tele pacienta mesiace až roky. Iniciačné klinické skúšania CAR T-buniek boli uskutočnené v deväťdesiatych rokoch minulého storočia u HIV+ pacientov (6). CAR T-bunky boli cieleňé proti CD4+ lymfocytom infikovaným vírusom HIV. Výsledky týchto štúdií však boli negatívne. Prvé úspechy sa dostavili až pri CAR T-bunkovej liečbe cielenej proti antigénu CD19, ktorý sa nachádza na povrchu väčšiny B-bunkových lymfómov, chronickej lymfocytovej leukémie (B-CLL) a B-bunkovej akútnej lymfoblastovej leukémie (7). Prítomnosť antigénu CD19 len na povrchu B lymfocytov a plazmatických buniek je výhodou. Hypogamaglobulinémia je nežiaducim účinkom terapie, ktorý súvisí s jej efektom na B-lymfocyty. Substitúciou imunoglobulínov je možné však tento „on target, off tumor“ efekt čiastočne napraviť. Istou limitáciou v súčasnosti dostupných produktov je potreba extracelulárnych povrchových cieľov.

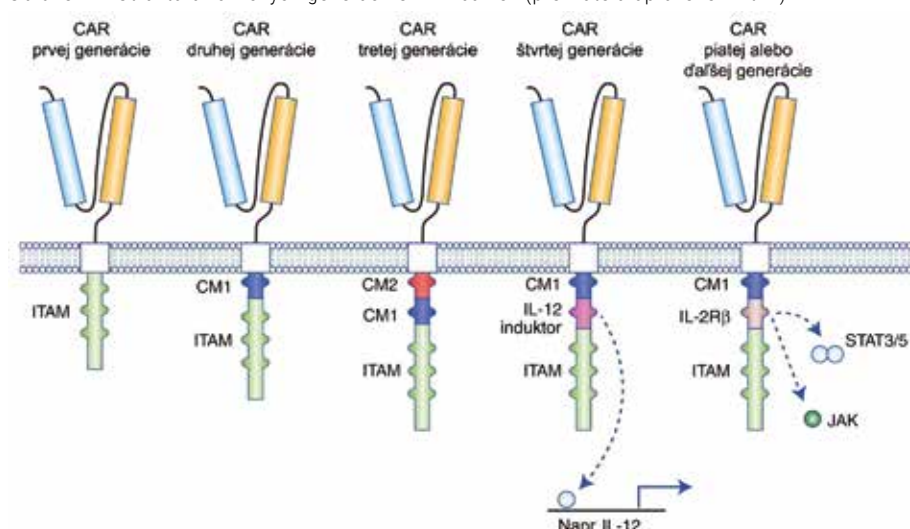
Prvým schváleným liekom bol tisagenlecleucel, v krátkom časovom intervale ho nasledoval axicabtagene ciloleucel. Obidva produkty sú cieleňé proti identickému epitopu antigénu CD19, lišia sa v kostimulačných doménach, keď tisagenlecleucel (tisa-cel) má 4-1BB a axicabtagene ciloleucel (axi-cel) má CD28 kostimulačnú molekulu. Ďalším rozdielom je vírusový vektor použitý na transdukciiu, v prípade tisa-celu je to lentivírus a v prípade axi-celu ide o retrovírus. Charakteristika oboch produktov je zhrnutá v tabuľke 1. Terapeutické indikácie tisagenlecleucelu podľa SPC sú:

- liečba pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov s B bunkovou ALL, ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii alebo v druhom alebo neskoršom relapse,
- liečba dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

Axicabtagene ciloleucel je indikovaný na liečbu:

- dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu

Obrázok 2. Štruktúra rozličných generácií CAR T-buniek (prevzaté a upravené z lit. 4)



Tabuľka 1. Porovnanie vlastností a indikácie CAR T-bunkových terapií

	Tisagenlecleucel	Axicabtagene ciloleucel
Farmaceutická spoločnosť	Novartis	Gilead
Zdroj buniek	autológne CD3+ bunky	autológne CD3+ bunky
Cieľový antigén	CD19	CD19
Kostimulácia	4-1BB	CD28
Prežívanie v organizme	roky	mesiace
Vektor	lentivírus	retrovírus
Indikácia	B-ALL (do veku 25 rokov) DLBCL, tFL, HGBL	DLBCL, PMBL, tFL, HGBL

Vysvetlivky: B-ALL – akútna lymfoblastová leukémia z B buniek; DLBCL – difúzný veľkobunkový lymfóm z B buniek; tFL – transformovaný folikulový lymfóm; HGBL – vysokomaligný B-bunkový lymfóm; PMBL – primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm

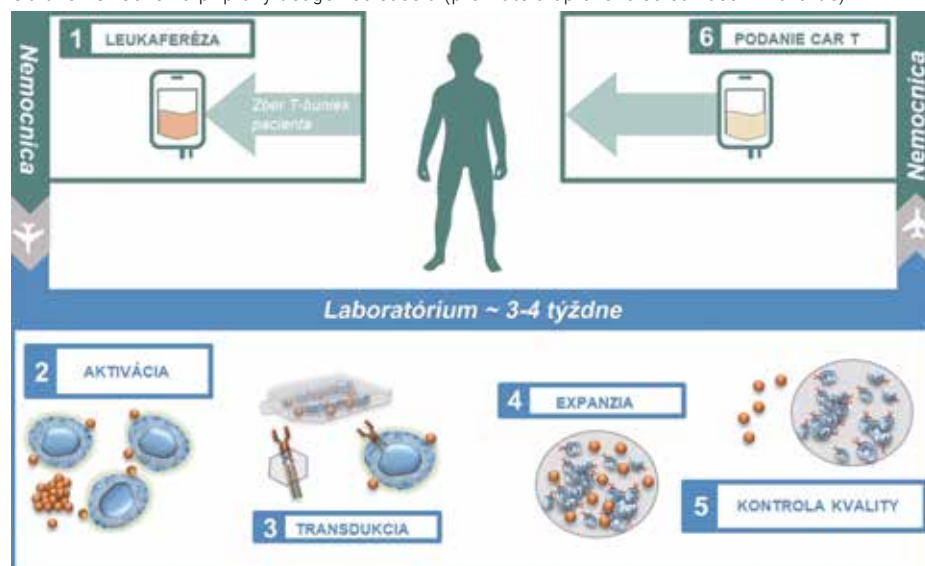
(DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

Príprava a podanie CAR T-bunkovej liečby

Prvým krokom na relatívne komplikovanej ceste na podanie CAR T-bunkovej terapie je správna indikácia pacienta na liečbu. Liečba CAR T-bunkami je viazaná na akreditované liečebné centrá, indikácia každého pacienta musí byť schválená multidisciplinárnym tímom, v našich podmienkach komisiou pre transplantácie a bunkovú liečbu. Vždy je nevyhnutné zvážiť stav pacientovho ochorenia, pretože celý proces môže trvať až tri mesiace (indikácia pacienta, schvaľovanie úhrady, komunikácia s farmaceutickou spoločnosťou, samotná výroba produktu). Nádorová choroba nemusí byť chemosenzitívna, kompletné remisie dosahujú aj pacienti s refraktérnym ochorením a prognosticky vysoko nepriaznivými znakmi, ako sú napr. mutácia TP53 alebo lymfómy s dvojítm/trojítm zásahom (DHL/THL). Skríning

potenciálneho pacienta musí obsahovať zhodnotenie celkového výkonnostného stavu pacienta, posúdenie funkcie pečene, obličiek, srdca a pľúc. Vylúčiť, event. neodkladne preliečiť je potrebné aktívnu bakteriálnu, vírusovú alebo mykotickú infekciu. Vyšší vek pacienta nie je kontraindikáciou, dáta z komerčného používania CAR T potvrdzujú, že aj pacienti starší ako 80 rokov, ak majú dobré funkčné rezervy, sú schopní absolvovať liečbu CAR T-bunkami. Podrobné indikačné a vylučovacie kritériá CAR T-bunkovej liečby publikovala Európska spoločnosť pre transplantáciu kostnej drene (EBMT) a Spoločná akreditačná komisia ISCT a EBMT (JACIE) (8).

Proces samotnej prípravy CAR T možno rozdeliť do niekoľkých krokov (obrázok 3). Prvým je získanie pacientových T-lymfocytov alebo mononukleárov leukaferezou bez nutnosti stimulácie krvotvorby rastovými faktormi. V prípade prípravku tisagenlecleucel sa následne získaný produkt zmrazí a odošle do laboratória (USA alebo západná Európa), kde sa po rozmrazení T-lymfocyty geneticky upraví transdukciiu retrovírusovým vek-

Obrázok 3. Schéma prípravy tisagenlecleucelu (prevzaté a upravené so súhlasom Novartis)

torom, kultivujú a stimulujú cytokínmi, čím dochádza k ich pomnoženiu. Po dosiahnutí cieľového množstva CAR T-buniek a precíznej kontrole kvality sa produkt opäť kryoprezervuje a odošle do liečebného centra, kde sa po rozmrazení podá pacientovi vo forme intravenózneho infúzie. Celý proces od odberu po podanie buniek trvá v priemere 4 – 5 týždňov. V prípade produktu axicabtagene ciloleucel sa po leukaferéze odosielajú natívne bunky (nezmrazené), ďalšie kroky prípravy produktu sú už podobné ako pri tisagenlecleucele, len na transdukciu sa používa lentivírus.

S cieľom zabrániť signifikantnej progresii ochorenia v čase prípravy produktu sa môže podať tzv. premostovacia (bridging) liečba. Optimálnu premostovaciu terapiu treba voliť individuálne, v závislosti od nádorového ochorenia, predchádzajúcej liečby a výkonnostného stavu pacienta. Vo všeobecnosti platí snaha vyhnúť sa agresívnej liečbe, ktorá by mohla mať za následok infekcie, krvácanie alebo orgánové dysfunkcie. V prípade stabilného alebo len pomaly progredujúceho ochorenia možno premostovaciu terapiu vynechať. Ak je indikovaná, môže to byť monoterapia liekmi ako rituximab, gemcitabín, dexametazón, bendamustín, etopozid alebo pixantrón, prípadne kombinovaná chemoimunoterapia bez závažnej toxicity. V niektorých prípadoch možno využiť rádioterapiu na ožiarenie objemnej (bulky) alebo symptomatickej nádorovej masy (9).

Niekoľko dní pred infúziou CAR T-buniek sa podáva tzv. lymfodeplečná liečba, najčastejšie to býva 3 – 5 dní pred CAR T-bunkami. V prípade nízkeho východiskového počtu lymfocytov ($< 0,1 \times 10^9/l$), nie je táto terapia nutná. Cieľom je vytvoriť priaznivé prostredie pre expanziu a prežívanie CAR T-buniek. Viaceré štúdie potvrdili koreláciu medzi expanziou CAR T-buniek a klinickou odpoveďou. Vysoká expanzia CAR T-buniek je asociovaná so zvýšenými sérovými koncentráciami cytokínov IL-7 a IL-15 (10, 11). Ďalším faktorom, ktorý prispieva k proliferácii CAR T-buniek *in vivo*, je chýbanie kompetície natívnych T-lymfocytov po podaní lymfodeplečnej liečby. V súčasnosti sa na lymfodepleciu najčastejšie používa kombinácia cyklofosfamidu s fludarabínom.

Toxicita liečby

S podávaním CAR T liečby sú spojené nežiaduce účinky, ktoré poznáme aj pri použití iných protinádorových liekov, vyskytujú sa však aj ďalšie, s ktorými má hematológ alebo onkológ často len minimum alebo žiadne skúsenosti. S ohľadom na možný veľmi rýchly nástup niektorých komplikácií je v Európe odporúčané, aby bol pacient prvých 14 dní po podaní lieku hospitalizovaný. Po prepustení by ďalšie dva týždne mal zotrvať vo vzdialenosti do 60 minút od nemocnice, kde dostal liečbu, alebo v blízkosti iného centra s nepretržite dostupným personálom edukovaným na rozpoznanie a liečbu stavov, ako sú syndróm uvoľnenia cy-

tokínov či neurologických komplikácií CAR T liečby.

Medzi nežiaduce účinky CAR T patria:

- syndróm rozpadu nádoru (TLS),
- syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS),
- neurotoxicita označovaná ako ICANS (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome),
- hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)/syndróm aktivácie makrofágov (MAS),
- infekcie,
- hypogamaglobulinémia,
- cytopénie, aj prolongované,
- imunitne podmienené stavy (lymfocytová alveolitída, granulomatózne ochorenia, kolagénna kolitída, eozinofilová pneumónia a iné),
- reakcia štep proti hostiteľovi (GVHD) – veľmi zriedkavé,
- sekundárne malignity.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

CRS je konšteláciou symptómov vznikajúcich následkom suprafyziologickej produkcie prozápalových cytokínov, ktorá sa môže začať už niekoľko hodín po podaní CAR T a trvá 1 – 10 dní (obrázok 4). Najčastejšími symptómami sú horúčka, artralgie, raš, hypotenzia, tachykardia, tachypnoe, hypoxia, transaminitída, koagulopatie, výnimočne multiorgánové zlyhanie. V diferenciálnej diagnostike je vždy potrebné vylúčiť infekciu, často však nie je možné jednoznačne odlíšiť CRS a sepsu, preto je nevyhnutné popri liečbe CRS aj profylaktické podanie antiinfektív (13). CRS sa vyskytol u viac ako 50 % pacientov liečených CAR T, CRS 3. a 4. stupňa sa vyskytol u 10 – 30 % pacientov (14, 15). Kým v niektorých prípadoch ide len o veľmi mierne príznaky, u iných pacientov môže ísť o život ohrozujúci stav vyžadujúci preklad pacienta na jednotku intenzívnej starostlivosti a neodkladné začatie cielenej liečby. Na posúdenie stupňa závažnosti CRS máme k dispozícii skórovací systém (16), podľa stupňa toxicity sú indikované jednotlivé terapeutické kroky (antipyretiká, oxygenoterapia, vazopresory, tocilizumab, kortikosteroidy). Na základe poznatkov o patogenéze CRS kľúčovým liekom v manažmente CRS je tocilizumab, ktorý selektívne blokuje receptor IL-6.

Neurotoxita

Neurologická toxita označovaná ako ICANS je druhou najčastejšie sa vyskytujúcou komplikáciou po podaní CAR T-buniek. Incidencia sa uvádza medzi 12 – 55 %. ICANS začínajú zvyčajne neskôr, ako CRS a trvajú 2 – 9 dní, výnimočne aj dlhšie (17, 18). Patogenéza neurologických komplikácií nie je dosiaľ dostatočne objasnená, ide však o odlišný proces ako CRS, pretože blokáda IL-6 nemá vo väčšine prípadov za následok ústup neurologických symptómov. Príznaky sú často nešpecifické, patria medzi ne bolesti hlavy, tremor, poruchy reči, pozornosti, správania, epileptické záchvaty, symptómy zvýšeného intrakraniálneho tlaku. V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné neurologické vyšetrenie, CT, MR a EEG vyšetrenia. Hlavnú úlohu v liečbe neurologických komplikácií CAR T liečby majú kortikosteroidy (19, 20).

Infekčné komplikácie

Infekcie sú po CRS a ICANS treťou najčastejšou komplikáciou, vyskytujú sa najmä v priebehu prvých 30 dní po podaní liečby, ale vzhľadom na relatívne častý výskyt prolongovaných neutropénií a hypogamaglobulinémiu sa môžu objaviť aj v neskoršom období (21, 22, 23). Odporúčená je antimikrobiálna profylaxia a terapia podobne ako u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek.

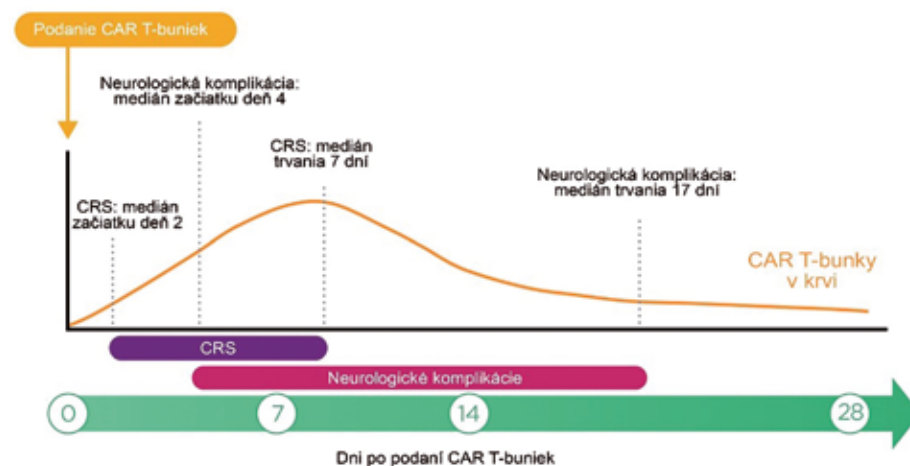
Podrobné odporúčenia manažmentu komplikácií CAR T-bunkovej terapie budú predmetom samostatnej publikácie.

Liečebné výsledky

DLBCL

Výsledky publikovaných prác potvrdili nepriaznivú prognózu pacientov s DLBCL, ktorí progredovali počas prvotnej liečby, nedosiahli kompletnú remisiu alebo zaznamenali relaps ochorenia do 12 mesiacov od ukončenia liečby (24, 25). Podobne pacienti so skorým relapsom po autológnej transplantácii krvotvorných buniek (ASCT) mali len nízku pravdepodobnosť dlhodobého prežitia. Medián celkového prežitia (OS)

Obrázok 4. Toxicita CAR T-bunkovej liečby (prevzaté a upravené z lit. 12)



Tabuľka 2. Sumár výsledkov klinických štúdií JULIET, ZUMA-1 a použitia CAR T liečby v „reálnom živote“

	JULIET	ZUMA-1	Tisa-cel „reálny život“	Axi-cel „reálny život“
Liek	Tisagenlecleucel	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Axicabtagene ciloleucel
Počet pacientov	111	108	116	533
Vek, medián (roky)	56	58	65	61
ORR, %	52	83	58	74
CR, %	38	58	40	52
CRS, %	58	93	NA	83
CRS Gr ≥ 3, %	4	13	4,3	14
Neurotoxita				
Gr ≥ 3, %	5	28	4,3	NA
Medián sledovania, mesiace	14	39,1	4,5	6,2
Medián OS, mesiace	11,7	NR	NR	NR

Vysvetlivky: ORR – celkový počet odpovedí; CR – kompletná remisia; CRS – syndróm uvoľnenia cytokínov; Gr – stupeň; OS – celkové prežítie; NA – neuvedené; NR – nedosiahnuté

v tejto skupine pacientov bol 6,3 mesiaca. Preto boli klinické štúdie s CAR T liečbou, ktoré viedli k registrácii tisa-celu a axi-celu, uskutočnené v tejto populácii pacientov.

Do štúdie JULIET bolo zahrnutých 165 pacientov s relabovaným/refraktérnym DLBCL (26). Liečbu tisagenlecleucelom podstúpilo 111 pacientov, účinnosť bola hodnotená u 93 pacientov. Najlepšiu dosiahnutú celkovú odpoveď (ORR) dosiahlo 52 %, kompletnú remisiu (CR) 40 % pacientov. Medián OS bol 11,7 mesiaca. CRS akéhokoľvek stupňa sa vyskytol u 58 % pacientov a neurotoxita stupňov (Gr) 3/4 u 12 % pacientov, mortalita na komplikácie bola 0 %.

V štúdiu ZUMA-1 bol axicabtagene ciloleucel podaný 108 pacientom s R/R agresívnym B-NHL (27). ORR bol 82 %, CR dosiahlo 54 % pacientov. Medián prežitia bez progresie (PFS) celej skupiny pacientov bol 5,9 mesiaca. Medián celkového prežitia nebol dosiahnutý.

CRS sa vyskytol u 93 % pacientov, z toho 13 % bol CRS 3. a 4. stupňa. Neurologická toxita bola zaznamenaná u 64 % pacientov (28 % Gr ≥ 3). Komplikácie po podaní axi-celu mali za následok dve úmrtia.

Na mítingu Americkej hematologickej spoločnosti (ASH) boli v decembri 2019 publikované výsledky používania tisa-celu a axi-celu v „reálnom živote“ (28, 29). Porovnanie týchto výsledkov s výsledkami pilotných štúdií je v tabuľke 2.

B-ALL

Hoci výsledky liečby pediatrickej ALL sú výrazne lepšie ako u dospelých pacientov, prognóza pacientov s refraktérnym či relabovaným ochorením je veľmi nepriaznivá (30). Ide preto o oblasť, v ktorej je mimoriadne potrebné hľadanie nových liečebných postupov. Liečba CAR T-bunkami predstavuje pre pacientov s R/R B-ALL šancu na dosiahnutie kompletnej remisie, resp. vyliečenie. V súčasnosti je na liečbu pa-

cientov s R/R B-ALL vo veku do 25 rokov registrovaný z CAR T produktov tisa-genlecleucel. V klinickej štúdii ELIANA bolo liečených 75 pacientov, z toho 61 % v predchádzajúcich líniiach terapie absolvovalo alogénnu transplantáciu (31). Celkovo 81 % pacientov v štúdii dosiahlo liečebnú odpoveď. S mediánom sledovania 13 mesiacov bolo 12-mesačné prežívanie bez udalosti (EFS) 50 %, celkové prežívanie 76 % a medián OS bol 19,1 mesiaca. CRS sa vyskytol v 77 % prípadov, z toho Gr 3/4 v 46 % prípadov. Neurotoxita bola zaznamenaná u 40 % pacientov, Gr 3/4 v 13 % prípadov.

V súčasnosti prebieha intenzívny výskum skúmajúci optimálne využitie CAR T-bunkovej liečby, ktorá spolu s blinatumomabom (bišpecifická monoklonová protilátka) a viacerými ďalšími skúmanými látkami či liečebnými postupmi zmenia prognózu pacientov s R/R B-ALL.

Iné diagnózy

Štúdie s CAR T-bunkovou liečbou prebiehajú u pacientov s rozličnými hematologickými malignitami, ako aj solidnými nádormi, ale v súčasnosti sú CAR T-bunky najbližšie k registrácii v liečbe mnohopočetného myelómu (MM), lymfómu z plášťových buniek (MCL) a chronickej lymfocytovej leukémie (B-CLL). V prípade MM sú CAR T-bunky ciele proti tzv. BCMA (B-cell maturation antigen), pri MCL a B-CLL ide o CD19 antigén.

Záver

CAR T-bunková liečba predstavuje pre mnohých pacientov s B-bunkovými malignitami reálnu nádej na vyliečenie. Nedávno publikované práce potvrdili kompletnú remisiu 5 rokov od podania CAR T liečby u 30 – 40 % pacientov s R/R DLBCL (21, 32).

Vo svete dnes prebiehajú stovky klinických štúdií s rozličnými CAR konštrukciami proti viacerým typom nádorov, v krátkom čase sa očakáva registrácia nových produktov a rozšírenie v súčasnosti schválených indikácií. Na druhej strane však, napriek nesporne veľkému potenciálu tohto typu liečby, zostáva prekonať ešte veľa prekážok. Medzi nimi možno spomenúť problémy s toxicitou liečby, pomerne dlhým obdo-

bím a náročnosťou prípravy produktu, a v neposlednom rade s vysokou cenou lieku. Otázne je, či zostane CAR T liečba obmedzená len pre relatívne malú skupinu pacientov s B-bunkovými malignitami alebo dôjde k rozšíreniu využitia pre iné hematologické malignity a solidné nádory. Napriek tomu možno predpokladať, že ide o začiatok novej éry v imunoterapii nádorových ochorení, ktorý prinesie vyliečenie pre mnohých dnes ešte inkurabilných pacientov.

Literatúra

- Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300(19):1068-1073.
- Lakota J. Nové pokroky v imunoterapii nádorov. *Onkolog (Bratislava)*. 2016;11(6):384-387.
- McDermott K, Spendley L. Anti-CD19 CAR T-cell therapy for adult patients with refractory large B-cell lymphoma. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(suppl 3):11-20.
- Tokarew N, Ogonek J, Endres S, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer*. 2019;120(1):26-37.
- Eshar Z, Waks T, Gross G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chain consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(2):720-724.
- Walker RE, Bechtel CM, Natarajan V, et al. Long-term in vivo survival of receptor-modified syngeneic T cells in patients with human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 2000;96(2):467-474.
- Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010;116(20):4099-4102.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.
- Sim AJ, Jain MD, Nicholas B, Figura NB, et al. Radiation Therapy as a Bridging Strategy for CAR T Cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(5):1012-1021.
- Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1803-1813.
- Turtle CJ, Hanafi L-AA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med*. 2016;8:355ra116.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(1):47-62.
- Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T cell immunotherapy. *Blood*. 2017;131(1):121-130.
- Grigor EJM, Fergusson D, Kekre N, et al. Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2019;33(2):98-110.

- Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123-e127.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638.
- Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy. *Curr Res Transl Med*. 2018;66(2):50-52.
- Rubin DB, Danish HH, Ali AB, et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Brain*. 2019;142(5):1334-1348.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016;127(26):3321-3330.
- Gardner R, Leger KJ, Annesley CE, et al. Decreased rates of severe CRS seen with early intervention strategies for CD19 CAR-T cell toxicity management. *Blood*. 2016;128:586.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544.
- Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):26-33.
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808.
- Eppeler N, Badar T, Szabo A, et al. Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation. *Blood Adv*. 2019;3(11):1661-1669.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44.
- Pasquini MC, Locke FL, Herrera AF, et al. Post-Marketing Use Outcomes of an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel), for the Treatment of Large B Cell Lymphoma (LBCL) in the United States (US). *Blood*. 2019; 134Supplement_1764.
- Jagrowski S, Hu Z, 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*. 2019; 134Supplement_1766.
- Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):e205-17.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448.
- Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Long-Duration Complete Remissions of Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Mol Ther*. 2017;25(10):2245-2253.

SK2006836847

MUDr. Andrej Vranovský, PhD.
Klinika onkohematológie LF UK
a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
andrej.vranovsky@nou.sk

