

CAR-T ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV IN NJIHOVI NEŽELENI UČINKI

Doc. dr. Lučka Boltežar, dr. med.^{1,2}, Aljoša Andlovic, dr. med.³

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Oddelek za nevroonkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Pri zdravljenju limfomov se CAR-T terapija skokovito razvija in vse bolj uveljavlja v stalno klinično prakso. Trenutno je za klinično uporabo registriranih pet izdelkov CAR-T, usmerjenih proti CD19: aksikabtagen ciloleucel (za ponovljeni/neodzivni difuzni velikocelični limfom B – R/R DVCBL in folikularni limfom – FL), breksukabtagen autoleucel (za ponovljeni limfom plaščnih celic ali relapsno B-akutno limfoblastno levkemijo – B-ALL), tisagenlecleucel (za B-ALL, R/R DVCBL in FL), lisokabtagen maraleucel (za R/R DVCBL) in relmakabtagene autoleucel (za R/R DVCBL). Trije preparati so trenutno raziskani (in dva tudi odobrena s strani FDA in EMA) za zdravljenje difuznega plazmocitoma in so usmerjeni proti BCMA (angl. B-cell maturing agent, membranski receptor iz družine TNF) – idekabtagen vicleucel, ciltakabtagen autoleucel in CT103A, IBI326 (še nima odobritve agencij).

V Sloveniji je na voljo le Novartisov preparat tisagenlecleucel s tovarniškim imenom Kymriah. Indiciran in registriran je za B-ALL pri pediatrični populaciji in pri mladih odraslih bolnikih, ki so stari do 25 let, ki je neodzivna, v relapsu po presaditvi krvotvornih matičnih celic ali v drugem ali kasnejšem relapsu, ter za zdravljenje odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja. Zdravljenje odraslih bolnikov z limfociti CAR-T se izvaja na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaenkrat zdravljenja z limfociti CAR-T ne izvajamo.

Neželene učinke zdravljenja s CAR-T delimo glede na čas nastanka na kratkoročne in dolgoročne neželene učinke. Med kratkoročne uvrščamo sindrom sproščanja citokinov (angl. cytokine release syndrome, CRS) in sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (angl. immune effector cell-associated neurotoxicity, ICANS), ki se pojavita v prvem tednu ali mesecu po zdravljenju.

Med dolgoročne učinke zdravljenja uvrščamo različne citopenije in hipogamaglobulinemijo.

Sindrom sproščanja citokinov

Sindrom sproščanja citokinov nastane kot posledica izločanja vnetnih citokinov in kemokinov CAR-T (interferon γ , dejavnik tumorske nekroze, IL-2, IL-8, IL-10). Stopnje CRS so navedene v tabeli 1. V blagih oblikah se kaže s prehladu podobnimi simptomi, kot so povišana telesna temperatura, bolečine v mišicah in kosteh, utrujenost, glavobol in splošno slabo počutje. CRS pa lahko napreduje tudi v hujšo stopnjo s hipoksijo, hipotenzijo, prihaja lahko do motenj ritma, motenj strjevanja krvi ter v skrajnih primerih do ledvične ali jetrne odpovedi ali celo multiorganske odpovedi. Ukrepanje se razlikuje glede na stopnjo CRS, ki jo določimo ob pojavu težav, in je prikazano v tabeli 2. Zdravljenje stopnje 1 in 2 poteka na navadnem bolnišničnem oddelku, zdravljenje stopnje 3 in 4 pa na oddelku za intenzivno terapijo. Dejavniki tveganja za razvoj težje oblike CRS in ICANS so: osnovna bolezen z visoko proliferativno aktivnostjo (pri agresivnih limfomih pogostejši kot pri diseminiranem plazmocitomu), bolezen, ki je v hitrem progresu, veliko tumorsko breme ter vrsta izdelka CAR-T. Težjo obliko CRS po terapiji CAR-T lahko pričakujemo tudi, če se razvije zgodaj oziroma hitreje po aplikaciji samih celic CAR-T. Pojavnost in stopnja CRS se razlikuje glede na izdelek in variira med 37 % do 93 %, pojavnost stopnje 3/4 je po študijah med 1 do 23 %.

Stopnja CRS	Toksičnost
Stopnja 1	Simptomi niso smrtno nevarni in zahtevajo samo simptomatsko zdravljenje, npr. zvišana telesna temperatura, slabost, utrujenost, glavobol, mialgija, slabo počutje
Stopnja 2	Simptomi zahtevajo in se odzivajo na zmerno intervencijo Potreba po kisiku $<6\text{L}$ po BNK ali hipotenzija, ki se odziva na tekočine, ali toksičnost za organe 2. stopnje
Stopnja 3	Simptomi zahtevajo agresivno intervencijo in se nanj odzovejo Potreba po kisiku $\geq 6\text{L}$ po BNK ali hipotenzija, ki zahteva vazopresorje, ali toksičnost za organe 3. stopnje ali transaminitis 4. stopnje
Stopnja 4	Življenjsko ogrožajoči simptomi Zahteva za podporo ventilatorja ali toksičnost za organe 4. stopnje (razen transaminitisa)
Stopnja 5	Smrt

Tabela 1: Stopnje CRS.

Izredno pomembna je izbira bolnika, ki je primeren za zdravljenje s terapijo CAR-T. Bolnik mora biti sposoben prenesti zdravljenje v enoti intenzivne terapije. Poleg podporne terapije uporabljamo za obvladovanje CRS tudi specifična zdravila. Glavna zdravila, ki se uporabljajo za obvladovanje CRS, so kortikosteroidi in tocilizumab. Tocilizumab je antagonist receptorja za IL-6 in je glavno zdravilo pri obvladovanju CRS, skupaj s kortikosteroidi. Nekatere študije so pokazale, da zgodnja uporaba tocilizumaba in kortikosteroida zniža incidenco CRS stopnje 3 ali več. Siltuksmab je potencialna alternativna tocilizumabu z nižjim tveganjem potenciranja nevrotoksičnosti, vendar je klinično v študijah manj preizkušen. Anakinra je antagonist receptorja za IL-1 in ima zmožnost omejiti obseg in trajanje CRS ter pripomore k znižanju morebitnega dodatnega odmerka tocilizumaba in kortikosteroidov. V praksi se sicer uporablja izjemno redko. Glavna pomanjkljivost kortikosteroidov pri zdravljenju CRS je potencialno zaviranje delovanja celic CAR-T, kar pa sedaj z dopolnjenimi podatki iz analiz iz realnega sveta ni pokazalo pomembnega vpliva na preživetje bolnikov ali delež doseženih remisij. Profilaktično zdravljenje s kortikosteroidi in tocilizumabom se ob aplikaciji CAR-T zaenkrat ne priporoča. Ukrepanje ob CRS je prikazano v Tabeli 2.

Stopnja CRS	Ukrepanje
Stopnja 1	Antipiretik (paracetamol ali metamizol), hidracija iv., odvzem kužnin, empirična antibiotična terapija, RTG pc
Stopnja 2	Vsi ukrepi stopnje 1 + tocilizumab 8 mg/kg, maksimalni odmerek 800 mg (če ni izboljšanja, se ponovi čez 8-12 h), hidracija iv., kisik po nosnem katetru
Stopnja 3	Vsi ukrepi stopnje 1 + deksametazon 10 mg/6 h iv. 1-3 dni, po potrebi se odmerek lahko poveča na 20 mg/6 h + tocilizumab 8 mg/kg, maksimalni odmerek 800 mg (če ni izboljšanja, se ponovi čez 8-12 h), vazopresorji, kisik po VM ali visoko pretočni kanili
Stopnja 4	Vsi ukrepi stopnje 1 + deksametazon 20 mg/6 h ali ob naglem slabšanju Medrol 1 g/24 h tri dni, nato zniževanje + tocilizumab 8 mg/kg, maksimalni odmerek 800 mg (če ni izboljšanja, se ponovi čez 8-12 h), vazopresorji, mehanska ventilacija
Stopnja 5	Smrt

Tabela 2: Ukrepanje ob CRS.

Sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami

ICANS se lahko pojavijo hkrati s CRS ali neodvisno od CRS. Po študijah se razvije nevrotoksičnost tudi v do 37 % primerov bolnikov s hematološkimi malignomi, zdravljenih s terapijo CAR-T. Zgodnja klinična slika vključuje afazijo, motnje pozornosti, zaspanost, spremembe pisave ali le težave pri poimenovanju stvari, kar lahko napreduje v motnje zavesti, generalizirane krče in možganski edem. Mehanizem nastanka še ni čisto pojasnjen. Študije so pokazale, da je CD19 izražen na celicah, ki tvorijo krvno možgansko bariero, kar vodi v nevrotoksičnost pri CAR-T anti-CD19 usmerjeni terapiji.

Podporno zdravljenje vključuje karenco, intravensko hidracijo ter prehransko podporo. Glavno zdravilo za obvladovanje ICANS so kortikosteroidi, če pa niso učinkoviti, prihaja v poštev zdravljenje z anakinro.

Profilaksa z levetiracetamom je smiselna pri bolnikih, ki imajo v anamnezi generalizirane krče ali znano epilepsijo.

Točkovnik za oceno ICANS je prikazan v tabeli 3. Glede na doseženo število točk nato opredelimo stopnjo ICANS: ocena 10: brez motenj, ocena 9 – 7: ICANS stopnje 1, ocena 6 – 3: ICANS stopnje 2, ocena 2 – 0: ICANS stopnje 3; 0 + bolnika ni mogoče zbuditi oziroma ne more izvesti testiranja: ICANS stopnje 4.

TESTIRANJE	TOČKE
Orientiranost v času in prostoru: bolnik ve, katerega leta in meseca smo ter v katerem mestu in bolnišnici se nahaja	4 točke
Poimenovanje: bolnik imenuje 3 predmete (ko pokažete npr. uro, pisalo, gumb)	3 točke
Izvajanje naloge na ukaz: (npr. "pokažite 2 prsta" ali "zaprite oči in pokažite/iztegnite jezik")	1 točka
Pisanje: sposobnost pisanja običajnega stavka	1 točka

Tabela 3: Točkovnik za oceno ICANS.

Ukrepanje ob ICANS je prikazano v tabeli 4. Zdravljenje stopnje 1 in 2 poteka na navadnem oddelku, zdravljenje stopnje 3 ali višje pa na oddelku za intenzivno terapijo.

Stopnja ICANS	Toksičnost	Ukrepanje
Stopnja 1	Točkovalnik 7-9, bolnik je zaspan, spontano odpira oči	Posvet z nevrologom, CT ali MR glave, EEG, lumbalna punkcija po potrebi, karenca, hidracija iv., brez uporabe sedativov!
Stopnja 2	Točkovalnik 3-6, bolnik je somnolenten, zbudi se na zvočni dražljaj ali klic	Vsi ukrepi stopnje 1 + deksametazon 10 mg/6 h iv. ali Medrol 1 mg/kg iv./12 h
Stopnja 3	Točkovalnik 0-2, bolnik je somnolenten, zbudi se na bolečinski dražljaj ali fizični dražljaj; epileptični napad, ki traja manj kot 5 min, nekonvulzivni epileptični napad, ki mine po terapiji, lokaliziran edem možganov	Premestitev v enoto intenzivne terapije Ob encefalopatiji: deksametazon 10 mg/6 h iv. Pri epileptičnih napadih: lorazepam 0,5 mg iv. + po potrebi ponoviti po 5 min, levetiracetam 500 mg iv. + vzdrževalno /12 ur + deksametazon 20 mg/6 h iv. Pri možganskem edemu: antiedematozna terapija + Medrol 1 g/24 h iv.
Stopnja 4	Stupor ali koma, bolnik je neodziven ali reagira le na močen bolečinski dražljaj, epileptični status, hemipareza ali parapareza, difuzni edem možganov, edem papile, dekortikacijska ali decebracijska drža	Premestitev v enoto intenzivne terapije Intubacija, mehanska ventilacija + Medrol 1 g/24 h iv. in vsi ukrepi kot pri stopnji 3
Stopnja 5	Smrt	

Tabela 4: Ukrepanje ob ICANS.

Redki nevrološki zapleti

Eden izmed njih je tudi zapozneli parkinsonizem. Sindrom je opisan le po zdravljenju s celicami CAR-T, usmerjenimi proti BCMA. Usmerjenega zdravljenja sindroma zaradi redkosti ni, predvidena je le podporna terapija. V opisih posameznih kliničnih primerov so učinkovale kombinacije kortikosteroidov, intravenskih humanih imunoglobulinov (IVIG) in ciklofosfamida.

Pojavita se lahko tudi mielopatija in polinevropatija. Natančnejše transverzalni mielit, akutni diseminiran encefalomyelitis (ADEM), Guillain-Barréjev sindrom (GBS) in kranialne nevropatije. Zapleti naj bi bili odzivni na zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov z dodatkom IVIG ali brez.

Citopenije in hipogamaglobulinemija

Citopenije se pojavijo pri približno tretjini bolnikov zdravljenih s CAR-T. Zgodnje citopenije so posledica predvsem limfodeplecijske kemoterapije in predhodnih sistemskih zdravljenj. Vzrok poznih citopenij (ki nastanejo in trajajo več kot mesec po začetku zdravljenja) ni dobro pojasnjen. Povezujejo jih predvsem s hujšimi stopnjami CRS v zgodnji fazi zdravljenja, predhodnimi redi sistema zdravljenja in predhodno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Zgodnje citopenije vključujejo anemijo, trombocitopenijo ter nevtropenijo, medtem ko gre pozneje ponavadi za trombocitopenijo ter nevtropenijo, anemija je prisotna redkeje. Podporno zdravljenje anemij in trombocitopenij temelji na nadomeščanju eritrocitov in trombocitov, za zdravljenje nevtropenije pa se uporabljajo granulocitni rastni dejavniki. Hipogamaglobulinemijo, ki se pojavi po zdravljenju s terapijo CAR-T, zdravimo z nadomeščanjem imunoglobulinov, če ima bolnik pogoste okužbe.

Literatura (Viri/Reference)

1. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016;127(26):3321-33230. doi: 10.1182/blood-2016-04-703751.
2. Wang JY, Wang L. Car-T cell therapy: Where are we now and where are we heading? *Blood sci*. 2023; 5(4):237-248.
3. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
4. Renner K, Rupnik E. Obvladovanje težke CRS in ICANS pri zdravljenju z novimi zdravili. Zbornik povzetkov oktober 2023. Urednika: Matevž Škerget, Boštjan Jovan. Ljubljana, 2023. COBISS.SI-ID 167471875.
5. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, 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*. 2022;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
6. Rejeski K, Subklewe M, Aljurj M, Bachy E, Balduzzi A, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood*. 2023; 142(10):865-877.
7. Santomaso BD, Gust J, Perna F. How I treat unique and difficult-to-manage cases of CAR T-cell therapy-associated neurotoxicity. *Blood*. 2023; 141(20): 2443-2450.
8. Kroger N. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0>
9. Karschnia P, Miller KC, Yee AJ, Rejeski K, Johnson PC, Raje N, Frigault MJ, Dietrich J. Neurologic toxicities following adoptive immunotherapy with BCMA-directed CAR T cells. *Blood*. 2023 Oct 5;142(14):1243-1248. doi: 10.1182/blood.2023020571