



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KATEDRA
ZA
ONKOLOGIJO

Slovensko
Zdravniško
Društvo

2. LIMFOMSKA ŠOLA
*Imunoterapevtski pristopi
pri zdravljenju
limfoproliferativnih
bolezni*

LJUBLJANA
07. oktober 2022

Strokovni odbor:

prof. dr. Barbara Jezeršek-Novaković, dr.med.

asist. dr. Lučka Boltežar, dr.med.

Jana Pahole, dr.med.

Organizacijski odbor:

prof. dr. Barbara Jezeršek-Novaković, dr.med.

asist. dr. Lučka Boltežar, dr.med.

mag. dr. Erika Matos, dr.med.

Jana Pahole, dr.med.

Urednik zbornika:

Marko Boc, dr.med.

Recezeni:

Nežka Hribernik, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana

Sekcija za internistično onkologijo pri SZD

Katedra za onkologijo Medicinske fakultete v Ljubljani

Zborniki šol o melanoma in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI:

www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi



Ljubljana, oktober 2022

SODELUJOČI NA DOGODKU “2. LIMFOMSKA ŠOLA”:

prof. dr. Barbara Jezeršek-novaković, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

zn. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., specialist laboratorijske medicinske genetike
Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Tanja Južnič-Šetina, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Milica Miljković, dr.med., specialistka internistične onkologije
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Lučka Boltežar, dr.med., specialistka internistične onkologije
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Karla Berlec, dr.med., specializantka internistične onkologije
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Tina Zupančič, dr.med., specializantka internistične onkologije
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Gregor Kos, dr.med., specialist radioterapevt
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

MODERATORJI:

dr. Lučka Boltežar, dr.med., specialistka internistične onkologije
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Program

12.00 – 12.05 Pozdravni nagovor – B. Jezeršek Novaković

Moderator: asist. dr. Lučka Boltežar, dr.med.

12.05 – 12.30 Imunologija tumorjev
S. Novaković

12.30 – 12.55 Pregled imunoterapevtskih učinkovin in postopkov za zdravljenje limfoproliferativnih bolezni
B. Jezeršek Novaković

12.55 – 13.10 Nespecifični imunomodulatorji (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) in specifični imunomodulatorji in imunotoksini (interferon alfa, denilevkin diftitoks) pri limfoproliferativnih boleznih
M. Miljković

13.10 – 13.30 Monoklonska protitelesa: gola (rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab, alemtuzumab), z radionuklidi (zevalin, bexxar), s celičnimi toksini (brentuksimab, polatuzumab) pri limfoproliferativnih boleznih
L. Boltežar

13.30 – 13.45 Bispecifična protitelesa (mosunetuzumab, glofitamab) oz bispecifični povezovalci T celic (blinatumumab) pri limfoproliferativnih boleznih
L. Boltežar

13.45 – 14.05 Odmor

Moderator: Nežka Hribernik, dr.med.

14.05 – 14.20 Zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema (nivolumab in pembrolizumab) pri limfoproliferativnih boleznih
L. Boltežar

14.20 – 14.35 CAR T terapija pri limfoproliferativnih boleznih
T. Zupančič

14.35 – 14.50 Pregled dosedanjih izidov CAR T terapije pri bolnikih z velikoceličnimi limfomi
B
K. Berlec

14.50 – 15.05 Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic in infuzija donorskih limfocitov in tumorske vakuine pri limfoproliferativnih boleznih
T. Južnič

15.05 – 15.20 Imunomodulatorni učinki radioterapije
G. Kos

15.20 – 15.30 Dodatna diskusija in zaključek šole - B. Jezeršek Novaković

KAZALO

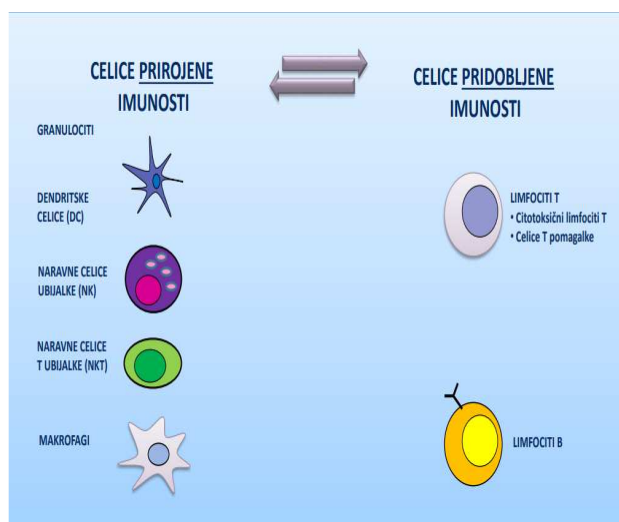
Novaković S.: Imunologija tumorjev	6
Jezeršek-Novaković B.: Pregled imunoterapevtskih učinkovin in postopkov za zdravljenje limfoproliferativnih bolezni.....	14
Miljković M.: Nespecifični imunomodulatorji (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) in specifični imunomodulatorji in imunotoksini (interferon alfa, denilevkin diftitoks) pri limfoproliferativnih boleznih.....	35
Boltežar L.: Monoklonska protitelesa: gola (rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab, alemtuzumab), z radionuklidi (zevalin, bexxar), s celičnimi toksini (brentuksimab, polatuzumab) pri limfoproliferativnih boleznih	42
Boltežar L.: Bispecifična protitelesa (mosunetuzumab, glofitamab) oz bispecifični povezovalci T celic (blinatumumab) pri limfoproliferativnih boleznih	51
Boltežar L.: Zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema (nivolumab in pembrolizumab) pri limfoproliferativnih boleznih....	57
Zupančič T.: CAR T terapija pri limfoproliferativnih boleznih	60
Berlec K.: Pregled dosedanjih izidov CAR T terapije pri bolnikih z velikoceličnimi limfomi B	67
Južnič T.: Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic in infuzija donorskih limfocitov in tumorske vakcine pri limfoproliferativnih boleznih	72
Kos G.: Imunomodulatorni učinki radioterapije	81

IMUNOLOGIJA TUMORJEV IN IMUNSKA REZISTENCA

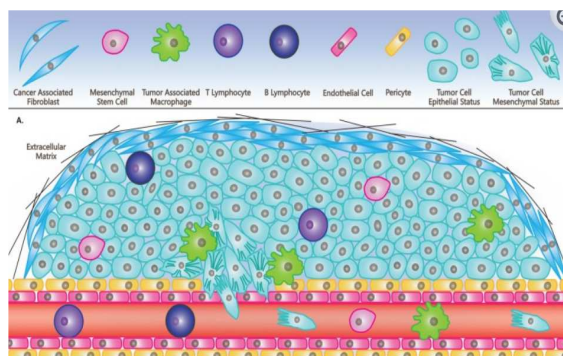
Srdjan Novaković



IMUNSKI SISTEM KOT SISTEM ZA PREPREČEVANJE NASTANKA TUMORJEV



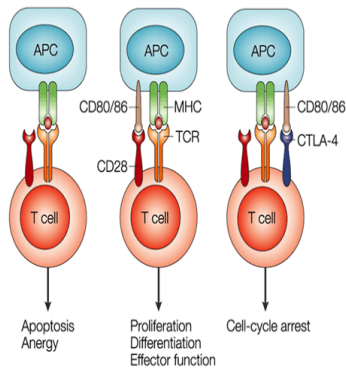
S histološkega vidika je tumorsko mikrookolje (TME) sestavljeno iz: (a) imunskih celic, kot so tumorski makrofagi (TAM), naravne celice ubijalke (NK), nevtrofilci, mastociti, dendritske celice (DC), limfociti T CD4+ in CD8+ ter limfociti B; (b) celice krvotoka, vključno z mikrovaskularnimi celicami, endotelnimi celicami (EC) in periciti; (c) zunajcelični matriks - kolagen, glikoproteini, proteoglikani, ter (d) nemaligne celice mezenhimskega izvora, kot so fibroblasti, mezenhimske matične celice ter endoteljske celice.



Int J Biol Sci (2018)

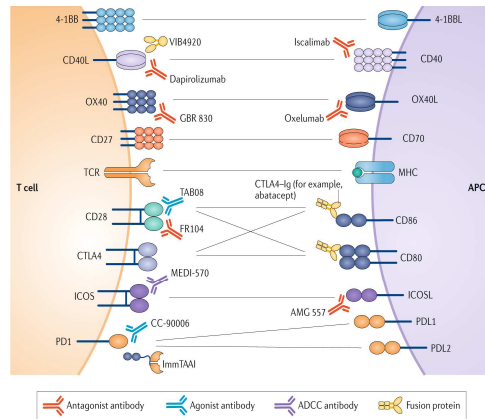


AKTIVACIJA/INAKTIVACIJA T CELIC



Nature Reviews | Immunology

Nature Reviews Immunology (2001)



Nature Reviews Drug Discovery (2020)

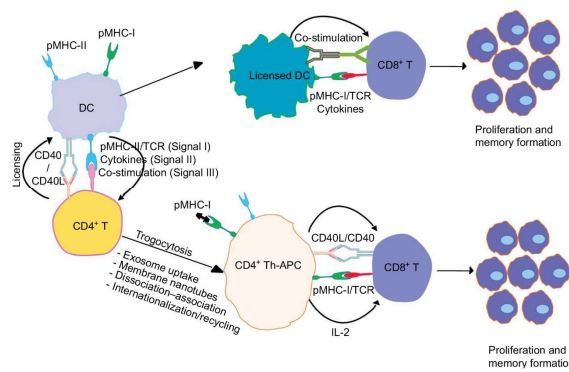
Zaviralni receptorji - motnja v delovanju celic T pri raku

Limfociti T v tumorskem mikrookolju (TME) izražajo številne **zaviralne receptorje** - **CTLA-4, PD-1, Tim-3, LAG-3, TIGIT** in drugi. Ti receptorji vežejo specifične ligande, ki jih običajno izražajo antigen predstavitvene celice (APC) ali tumorske celice.

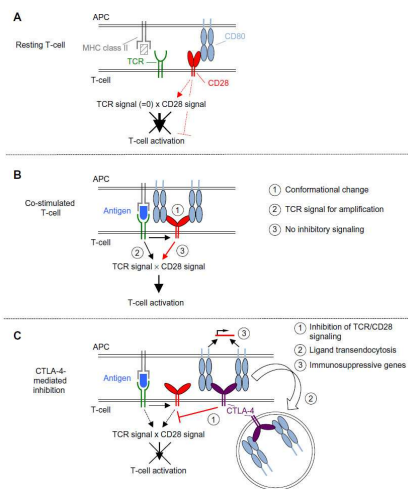
CTLA-4 lahko tekmuje s kostimulatorno molekulo CD28 pri vezavi na CD80 in CD86. **PD-1** ima dva liganda PD-L1 in PD-L2. Lahko se veže tudi CD80/CD86. **TIGIT** tekmuje s CD226 pri vezavi na CD112 in CD155. **Tim-3** se neposredno veže na galektin-9 in CEACAM1 ter zavira delovanje celic T.



APC: AKTIVACIJA T LIMFOCITOV: PREKO CD28/B7 IN CD40



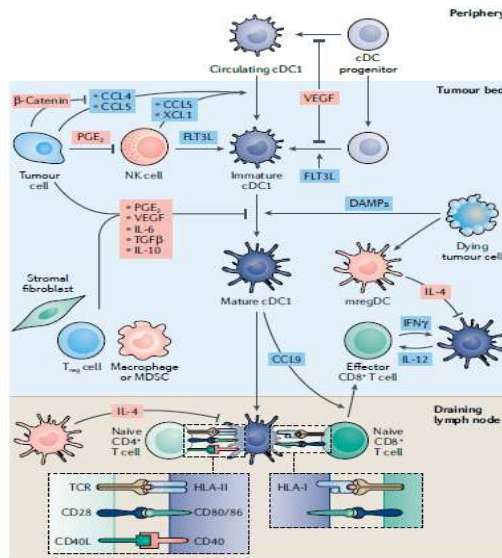
ImmunoTargets and Therapy (2018)



ImmunoTargets and Therapy (2015)



DENDRITSKE CELICE IN NJHOVA VLOGA PRI IMUNSKEM ODGOVORU PRI RAKU



Nature Reviews/Cancer (2021)

Konvencionalne dendritične celice (cDC1) so privabljene v tumor s kemokini. cDC1 fagocitirajo tumorske celice in pod vplivom molekul, ki se sproščajo iz razpadlih tumorskih celic (DAMP) dozoriijo ter se selijo v drenažne bezgavke. V bezgavkah predelajo ter naložijo tumorske antigene na HLA- I in HLA- II za predstavitev T-celicam: CD8+ in CD4+ T-celicam.

cDC1 najprej stimulirajo naivne CD4+ T celice, ki v povratni zanki aktivirajo cDC1 za nadaljnjo aktivacijo CD8+ T celic preko CD40-CD40L signalizacije. Poleg tega znotraj tumorske cDC1 proizvajajo kemokine (CXCL9 in CXCL10), ki privabijo CD8+ T-celice.

cDC1 v tumorskem mikrookolju proizvajajo IL-12, pod vplivom IFN γ , ki se sprosti iz T-celic, kar v povratni zanki poveča aktivacijo in delovanje CD8+ T celic. Ta povratna zanka omogoča okrepitev imunskega odziva.

Tumorji so razvili številne mehanizme za spreminjanje funkcij DC in izogibanje imunskemu odzivu:

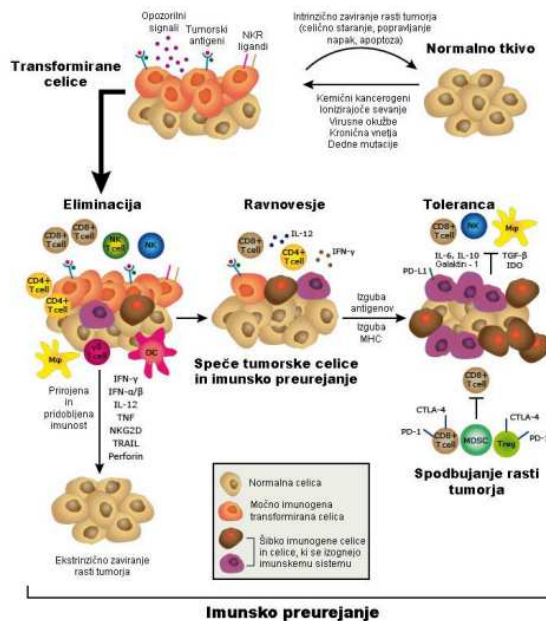
- Tvoriijo žilni endoteljski rastni dejavnik (VEGF), ki preprečuje diferenciacijo prekurzorjev DC v cDC1 in omejuje zorenje cDC1.
- Aktivacija signalne poti β - katenina v tumorjih preprečuje rekrutiranje cDC1 v tumor z zaviranjem izločanja kemokinov.
- Prostaglandin E2 (PGE2) preprečuje kopičenje znotraj tumorskih cDC1s z vplivom na njihovo pomnoževanje in preživetje ter z zaviranjem njihovega dozorevanja.

Različne vrste celic, vključno s tumorskimi celicami, regulatornimi celicami T (Treg celice), makrofagi M2, mieloidnimi supresorskimi celicami (MDSC) in stromalnimi celicami, proizvajajo citokine, ki ovirajo zorenje DC. Med najpomembnejše citokine, ki spodbujajo pretvorbo DC v tolerogeni fenotip prištevamo IL-6, transformirajoči rastni dejavnik β (TGF β) in IL-10.

Nova populacija DC imenovanih mregDC, je bogatena z imunoregulacijskimi molekulami, ki omejujejo imunostimulacijsko delovanje cDC1 in posredno aktivacijo celic T. Poleg tega indukcija stresa znotraj endoplazemskega retikuluma v znotraj tumorskih cDC1 vodi do oslabiljene navzkrižne predstavitve antigenov.



IMUNSKO PREUREJANJE



FAZA RAVNOVESJA MED DELOVANJEM IMUNSKEGA SISTEMA IN NAMNOŽITVIJO TUMORSKIH CELIC

Prilagoditve, ki jih sprožajo tumorske celice:

□ lastno preoblikovanje

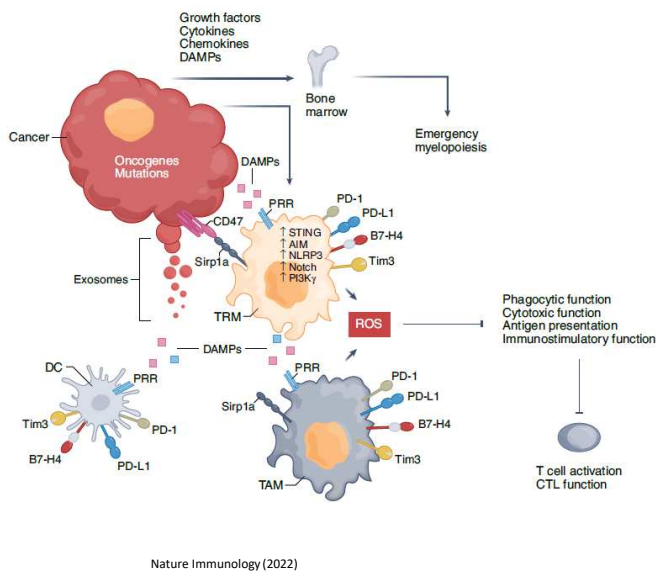
- regulacija izražanja antigenskih struktur
- regulacija tvorbe citokinov (izločajo imunosupresorske citokine - IL10, IL6, TNF- β)
- produkcija rastnih dejavnikov (npr. M-CSF, VEGF, TGF- β ...)

□ aktivno poseganje v imunski sistem

- regulacija tvorbe citokinov in uravnavanja klonalnih razmerij med različnimi vrstami imunsko zmožnih celic
- polarizacija Th1/Th2 v korist stimulacije nadaljnje imunske supresije



VNETJE POVEZANO Z RAKOM IN IMUNSKO PREUREJANJE



Vnetje, povezano z rakom, sprožijo hematopoetski rastni dejavniki, citokini in kemokini, ki jih proizvajajo rakave celice kot posledica maligne transformacije. DAMP, ki jih proizvajajo rakave celice in se iz njih sproščajo, sprožajo proinflammatory delovanje v tumorskem mikrookolju (TME). Citokini aktivirajo imunske in rakave celice, medtem ko DAMP prepoznajo receptorji za prepoznavanje vzorcev (PRR), ki se izražajo na makrofagih in drugih celicah prirojenega imunskega sistema, kot so dendritične celice (DC). Kot odgovor na vnetne stimulanse tumorski makrofagi (TAM) izražajo zaviralce kontrolnih točk Tim3, Tim4, PD-1 in PD-L1, ki lahko zavrejo delovanje makrofagov in z aktivacijo Sirp1a-CD47 signalne poti zavrejo fagocitozo rakavih celic. Citokini in DAMP, ki jih proizvajajo rakaste celice, delujejo tudi na matične celice v kostnem mozgu in spodbujajo mielopozezo in nastanek imunosupresivnih PMN-MDSC in M-MDSC, iz katerih nastanejo TAM.



STANJE PO ZAKLJUČENEM PROCESU IMUNSKE PREUREDTVE - TOLERANCA

- Koncentracija regulatornih celic:
 - MDSC (CD11b+ CD33+ HLA-DR-),
 - Treg (CD4+ CD25+),
 - TH17,
 - Breg (CD25+ B220+)
- Zmanjšana prepoznavnost tumorskih antigenov (bodisi zaradi sprememb v samih tumorskih celicah ali v efektorskih celicah)
- Inhibicija namnoževanja in diferenciacije T limfocitov
- Neobčutljivost tumorskih celic za apoptotične in/ali nekrotične signale, ki jih posredujejo efektorske celice (npr. CTL)
- Blokada sinteze aktivacijskih citokinov.



IMUNSKE CELICE KOT SPODBUJEVALKE METASTAZIRANJA

Mieloidne celice - MDSC (CD11b+ CD33+ HLA-DR-)
(monocitne CD14hi CD15- in granulocitne CD14 low CD15+)

različne podskupine makrofagov („tumor-associated macrophages“ - TAM, „metastasis-associated macrophages“ - MAM)

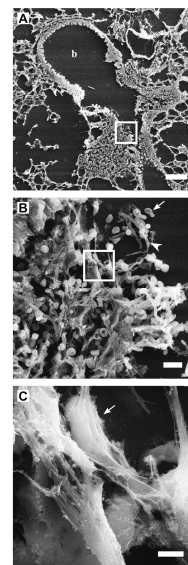
nevtrofilci („tumor-associated neutrophils“ - TAN, „neutrophil extracellular trap“ - NET)

mastociti

Limfoidne celice
nekateri podtipi T limfocitov (CD4+ CD25+ FOXP3+), TH17

nekateri podtipi B limfocitov (CD25+ B220+)

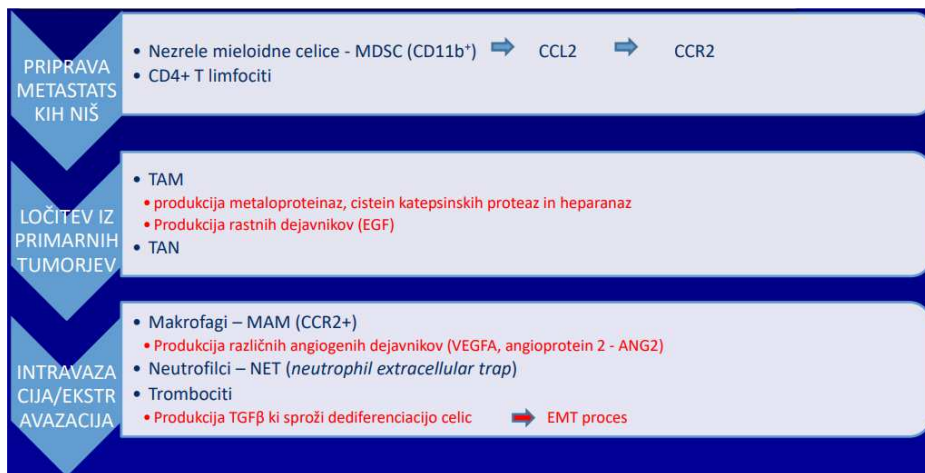
Trombociti



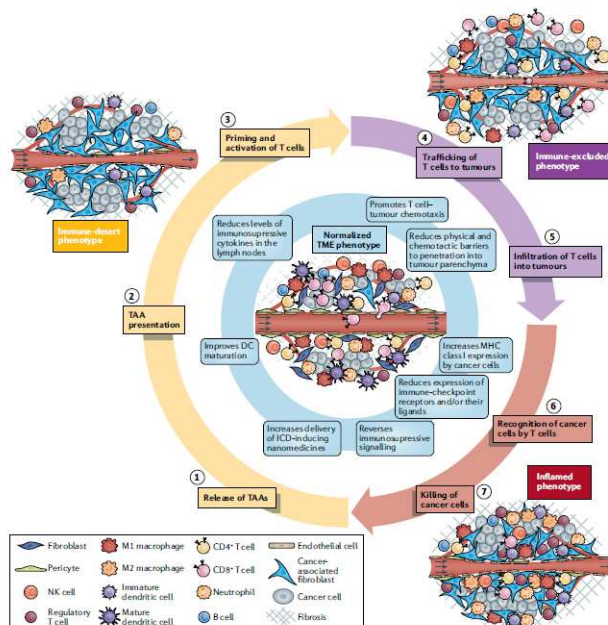
PLoS Pathogens (2009)



VLOGA CELIC IMUNSKEGA SISTEMA V METASTATSKI KASKADI

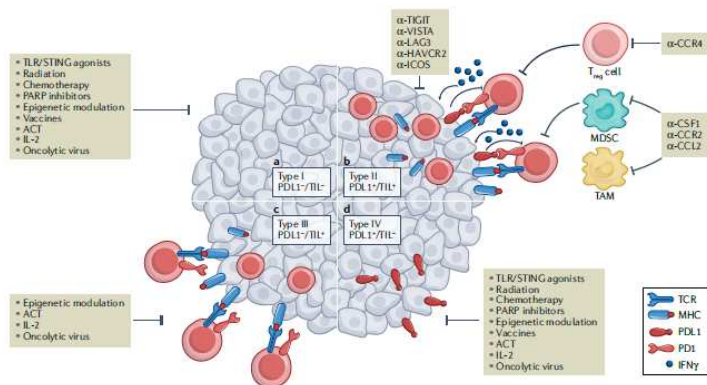


IMUNOLOGIJA TUMORJEV: FENOTIPI GLEDE NA MIKROOKOLJE



Nature Reviews | Clinical Oncology (2020)

MODEL NASTANKA REZISTENCE NA ANTI-PD ZDRAVLJENJE: FENOTIPI GLEDE NA MIKROOKOLJE



Nature Reviews | Drug Discovery (2022)



Štiri različna imunska mikrookolja tumorjev (TIME) z možnimi vplivi na razvoj pridobljene rezistence (AIR) glede na izražanje PDL1 in prisotnosti tumor-infiltrirajočih limfocitov (TIL).

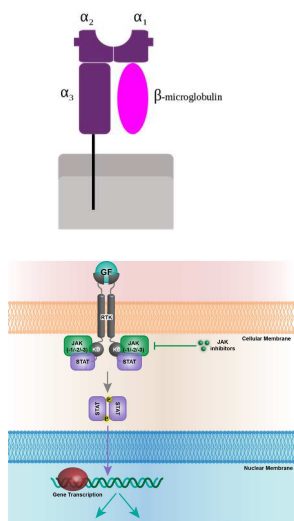
Tip I: PDL1-negativni tumorji brez TIL, brez vnetja - ker ni imunskih celic v tumorju.

Tip II: PDL1- pozitivni tumorji s prisotnimi TIL, ki veljajo za model okolja, kjer lahko nastane rezistenca na imunoterapijo.

Tip III: PDL1- negativni tumorji s prisotnimi TIL. V teh tumorjih poteka razvoj rezistence preko mehanizmov, ki niso odvisni od PD-PDL1 signalizacije.

Tip IV: PDL1-pozitivni tumorji brez TIL, za katere velja, da je izražanje PDL1 posledica onkogenih sprememb v tumorju. Rezistenca zaradi odsotnosti TIL.

GENETSKE SPREMEMBE POVEZANE S PRIDOBLJENO IMUNSKO REZISTENCO



HLA-I in *B2M*

- β 2-mikroglobulin je sestavni del vseh HLA- I alotipov, zato heterozigotne mutacije, ki okvarijo delovanje β 2-mikroglobulina ali LOH gena *B2M*, lahko zmanjšajo raven površinskega izražanja HLA- I.
- Nekateri raki kažejo nenormalno visoke stopnje mutacij v genu *B2M* (β 2-mikroglobulin).
- Pri limfomih, vključno s difuznimi velikoceličnimi limfomi B (DVCLB) in Hodgkinovim limfomom, je *B2M* mutiran ali deletiran v več kot 25 % primerov bolnikov. Poleg nukleotidnih zamenjav so pri teh bolnikih pogoste mutacije, kot so indel-i, ki povzročijo premik bralnega okvirja ali skrajšanje proteina. Približno polovica teh sprememb pa je bialelnih.

IFN γ - STAT1, JAK1, IFN γ R2, IFN γ R1 in JAK2

- Zaradi mutacij povzročenih s stalno signalizacijo z IFN γ , lahko v tumorjih nastane rezistenca na anti-CTLA4 zdravljenje pri bolnikih z melanomom.
- Rezistenca zaradi mutacij, ki povzročijo izgubo funkcije JAK1 in JAK2 proteinov – ~8 % pogostnost teh mutacij pri raku endometrija.



Table 2 | Representative combination trials with anti-PD therapy

Cancer type	Therapy (first line)	Trial (phase III)	ORR	PFS (months)	OS	Grade 3/4 toxicity
Metastatic NSCLC (no targetable mutations)	Pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy	KEYNOTE-189 (REF. ¹³⁰)	47.6% vs 18.9%	8.8 vs 4.9	12 months: 69.2% vs 49.4%	67.2% vs 65.8%
Advanced renal cell carcinoma	Nivolumab + ipilimumab vs sunitinib	CheckMate 214 (REFS ^{20,205})	42% vs 27%	11.6 vs 8.4	30 months: 60% vs 47%	46% vs 63%
Advanced triple negative breast cancer	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel	IMpassion130 (REFS ^{121,212})	56% vs 45.9%	7.2 vs 5.5	21.3 months vs 17.6 months	48.7% vs 42.2%
Unresectable stage III and IV melanoma	Nivolumab alone vs nivolumab + ipilimumab vs ipilimumab	CheckMate 067 (REFS ^{100,102})	45% (NIVO) vs 58% (NIVO + IPI) vs 19% (IPI)	6.9 (NIVO) vs 11.5 (NIVO + IPI) vs 2.9 (IPI)	60 months: 44% (NIVO) vs 52% (NIVO + IPI) vs 26% (IPI)	23% (NIVO) vs 59% (NIVO + IPI) vs 28% (IPI)
Metastatic nonsquamous NSCLC	ABCP vs BCP	IMpower150 (REF. ⁴¹)	63.5% (ABCP) versus 48% (BCP)	8.3 (ABCP) vs 6.8 (BCP)	19.2 months (ABCP) vs 14.7 months (BCP)	55.7% vs 47.7%
Metastatic squamous NSCLC	Pembrolizumab + chemotherapy vs chemotherapy	KEYNOTE-407 (REF. ¹³¹)	57.9% vs 38.4%	6.4 vs 4.8	15.9 months vs 11.3 months	69.8% vs 68.2%
Advanced NSCLC (no targetable EGFR mutation or ALK translocation)	Nivolumab + ipilimumab (reduced IPI) vs nivolumab monotherapy vs chemotherapy	CheckMate 227 (REF. ²¹¹)	≥1% PDL1: 35.9% (NIVO + IPI) vs 27.5% (NIVO) vs 30.0% (CHEMO)	≥1% PDL1: 5.1 months (NIVO + IPI) vs 4.2 months (NIVO) vs 5.6 months (CHEMO)	≥1% PDL1: 17.1 months (NIVO + IPI) vs 15.7 months (NIVO) vs 14.9 months (CHEMO)	≥1% PDL1: 35.5% (NIVO + IPI) vs 19.4% (NIVO) vs 36.4% (CHEMO)
Extensive disease SCLC	Durvalumab + platinum-etoposide vs platinum-etoposide	CASPIAN ¹¹⁸	79% vs 70%	5.1 months vs 5.4 months	13.0 months vs 10.3 months	62% vs 62%
Unresectable stage III and IV melanoma	Nivolumab 1 mg kg ⁻¹ + ipilimumab 3 mg kg ⁻¹ vs nivolumab 3 mg kg ⁻¹ + ipilimumab 1 mg kg ⁻¹	CheckMate 511 (REF. ²¹²)	50.6% (NIVO1 + IPI3) vs 45.6% (NIVO3 + IPI1)	8.9 months (NIVO1 + IPI3) vs 9.9 months (NIVO3 + IPI1)	Not reached	48.3% (NIVO1 + IPI3) vs 33.3% (NIVO3 + IPI1)
Advanced renal cell carcinoma	Pembrolizumab + axitinib vs sunitinib	KEYNOTE-426 (REF. ¹³²)	59.3% vs 35.7%	15.1 months vs 11.1 months	12 months: 90% vs 78%	75.8% vs 70.6%

ABCP, atezolizumab plus bevacizumab plus carboplatin plus paclitaxel; BCP, bevacizumab plus carboplatin plus paclitaxel; CHEMO, chemotherapy; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PDL1, programmed cell death 1 ligand 1; PFS, progression-free survival; SCLC, small-cell lung cancer.

BARBARA JEZERŠEK NOVAKOVIĆ

***PREGLED IMUNOTERAPEVTSKIH UČINKOVIN IN
POSTOPKOV ZA ZDRAVLJENJE
LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLEZNI***

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

IZHODIŠČA

Limfoproliferativne bolezni so heterogena skupina rakavih bolezni, ki nastanejo z maligno transformacijo imunskih celic – limfocitov B, T ali naravnih celic ubijalk (NK).

➤ Najosnovnejša delitev limfomov vključuje neHodgkinove limfome (NHL) in Hodgkinove limfome (HL). NHL pa se naprej delijo na B-celične in T/NK-celične neoplazme, obe skupini pa vključujeta nezrele in zrele limfome.

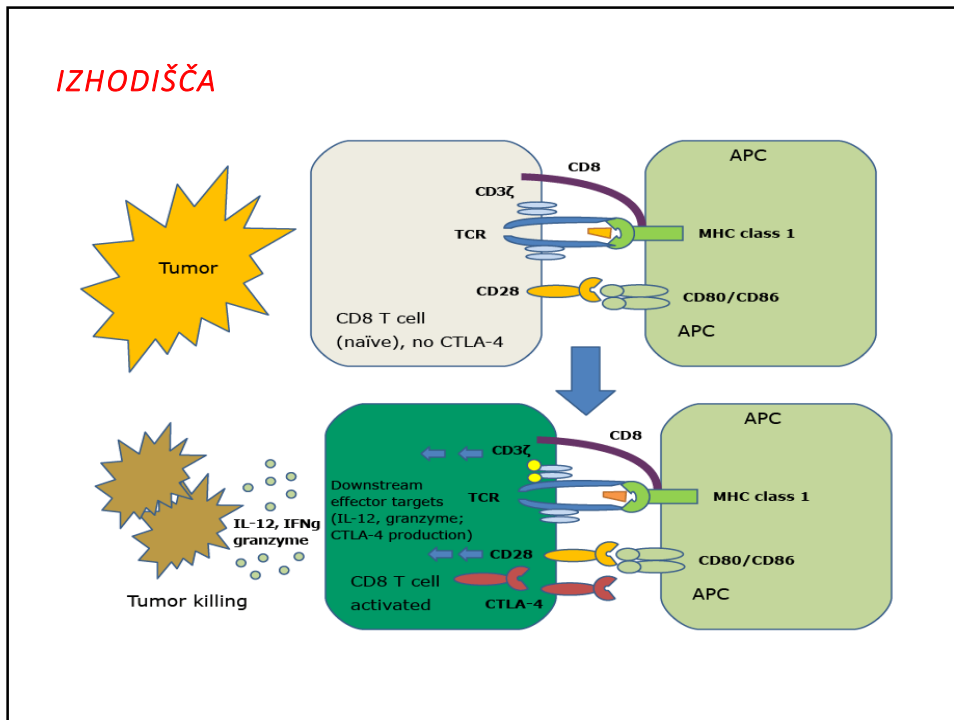
IZHODIŠČA

Uveljavljeno zdravljenje NHL je sistemsko zdravljenje s klasično kemoterapijo z ali brez dodatka bioloških zdravil (glede na histološki tip limfoma). Obsevanje prihaja redkeje v poštev predvsem v primeru lokalizirane bolezni. V primeru neuspeha s konvencionalnim zdravljenjem prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje in presaditev krvotvornih matičnih celic ter CAR T celična terapija, v zadnjem času tudi uporaba bispecifičnih protiteles.

IZHODIŠČA

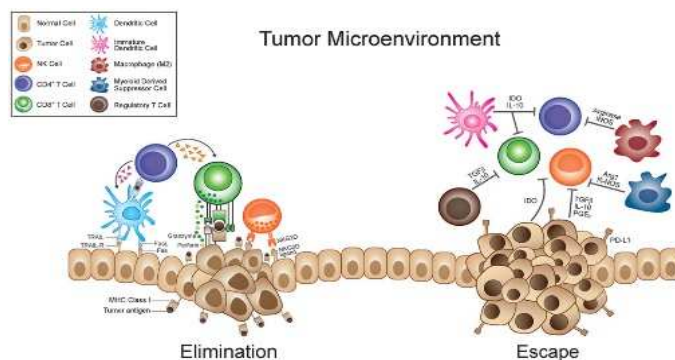
Uveljavljeno zdravljenje HL je klasična kemoterapija v kombinaciji z obsevanjem ali sama kemoterapija. V primeru neuspeha tudi tu prihaja v poštev visokodozno zdravljenje in presaditev krvotvornih matičnih celic ali uporaba monoklonskega protitelesa konjugiranega s celičnim toksinom – brentuksimab vedotina ali uporaba inhibitorjev zaviralcev imunskega sistema nivolumaba ali pembrolizumaba.

IZHODIŠČA



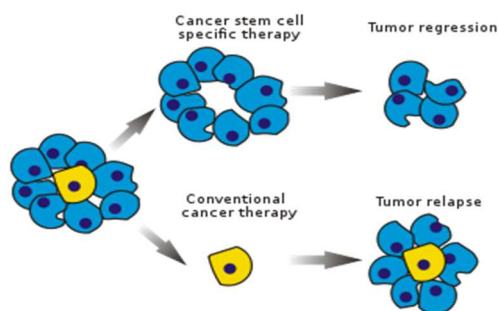
IZHODIŠČA

Dolgoletni napori raziskovalcev, da bi izkoristili delovanje imunskega sistema za uničevanje rakastih celic, so postali realnost ob izrazitem napredku na področju poznavanja interakcij imunskega sistema in tumorskih celic v zadnjih letih.



IZHODIŠČA

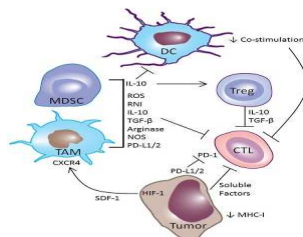
Številni hematološki malignomi vključno z limfoproliferativnimi boleznimi so občutljivi na delovanje imunskega sistema, kar je bilo potrjeno z odličnimi (kurativnimi) rezultati ene od oblik adoptivne imunoterapije in sicer alogenične presaditve krvotvornih matičnih celic. Posledično so te bolezni idealne tarče za tovrstno zdravljenje.



IMUNOTERAPIJA

Definicija: učinkovine in postopki, ki spodbujajo prirojeno sposobnost imunskega sistema za uničevanje rakastih celic.

➤ Glede na specifične značilnosti imunskega sistema ima tovrstno zdravljenje prednost pred konvencionalnim zdravljenjem zaradi močnejšega učinka na rakaste celice, dolgotrajne zaščite, manj izraženih neželenih učinkov in delovanja pri večih bolnikih z različnimi vrstami raka.



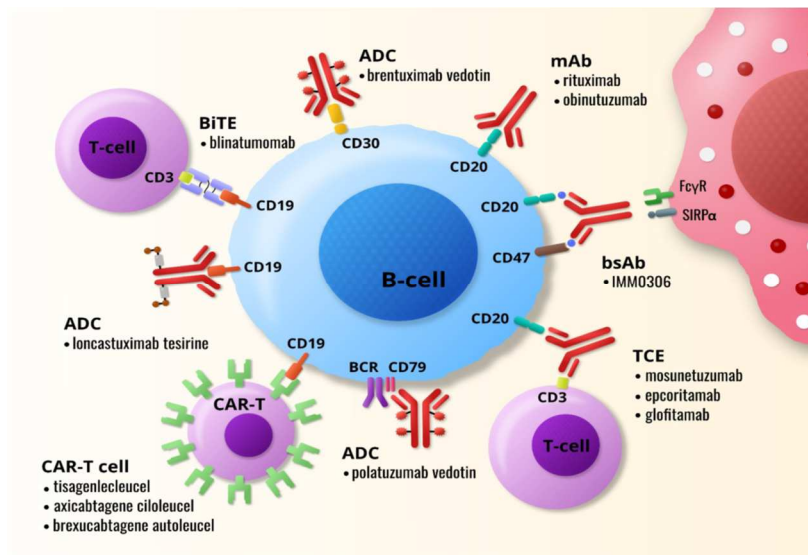
IMUNOTERAPIJA

	Lokalno zdravljenje	Sistemsko zdravljenje
Neusmerjeno zdravljenje	RADIOTERAPIJA	KEMOTERAPIJA
Usmerjeno – tarčno zdravljenje	KIRURŠKO ZDRAVLJENJE	IMUNOTERAPIJA

IMUNOTERAPIJA PRI LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLEZNIH

- Nespecifični imunomodulatorji
- Specifični imunomodulatorji in imunotoksini
- Monoklonska protitelesa: gola, konjugirana z radionuklidi, konjugirana s celičnimi toksini
- Bispecifična protitelesa – bispecifični T celični povezovalci (bispecific T cell engagers)
- Modulatorji (zaviralci) kontrolnih točk imunskega sistema (immune checkpoint inhibitors)
- Celice T s himernimi antigenskimi receptorji (chimeric antigen receptor T cells – CAR T) – prve, druge in tretje generacije
- Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic in infuzija donorskih limfocitov
- Tumorske vaccine

IZHODIŠČA



NESPECIFIČNI IMUNOMODULATORJI

Imunomodulatorji so snovi, ki oponašajo, povečujejo, spodbujajo, zavirajo ali kako drugače spreminjajo odziv gostitelja na rakavo bolezen.

Nespecifični imunomodulatorji so derivati **talidomida**, ki imajo v primerjavi z njim večjo učinkovitost in manjšo toksičnost. Mehanizem delovanja te skupine zdravil še ni povsem jasen, aktivirajo različne poti v celici – antiangiogenezne poti, kaspazo 8, proteasom, NF- κ B. Zavirajo tvorbo TNF- α , IL-6, IL-10 in IL-12, vplivajo na tvorbo IFN- γ ter povečujejo tvorbo IL-2 (preko s cereblonom posredovane razgradnje proteinov družine Ikaros, ki zavirajo sekrecijo IL-2), IL-4 in IL-5 v imunsko zmožnih celicah.

- **Lenalidomid** ima imunomodulatorno in antiangiogeno aktivnost. Učinkovit je pri bolnikih z multiplim mielomom.
- **Pomalidomid** je učinkovit pri bolnikih z napredovalim multiplim mielomom.

SPECIFIČNI IMUNOMODULATORJI IN IMUNOTOKSINI

- **Interferon alfa - IFN- α** (IFN- α 2a, IFN- α 2b). Interferoni so proteini in glikoproteini, ki jih izločajo aktivirane celice T in druge celice kot odgovor na virusno okužbo. Ločimo IFN- α , IFN- β in IFN- γ . IFN- α tvorijo limfociti T, limfociti B in makrofagi po izpostavitvi ustreznemu antigenu. IFN- α 2b je registriran za zdravljenje dlakastocelične levkemije, multiplega mieloma, kronične mieloične levkemije, folikularnih limfomov. IFN- α 2a je registriran za iste indikacije in zdravljenje kožnih limfomov T.
- **Denileukin diftitoks** je rekombinanten produkt, ki vključuje del IL-2 proteina in fragment toksina difterije. Veže se na CD25-del IL-2 receptorja, čemur sledi internalizacija toksina v citoplazmo. Učinkovit je pri kožnem limfomu T.

MONOKLONSKA PROTITELESA

Delujejo direktno na rakave celice in spodbujajo imunsko zmožne celice za delovanje na rakave celice.

- **Rituksimab** je protitelo proti CD20-antigenu. Deluje preko s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti in s komplementom posredovane citotoksičnosti, regulatorno na celični ciklus, zmanjšuje ekspresijo B-celičnega receptorja in sproži apoptozo CD20+ celic. Uporabljamo ga za zdravljenje bolnikov s CD20+ NHL samostojno, ter v kombinaciji s kemoterapevtiki.
- **Obinutuzumab** je humanizirano protitelo proti CD20-antigenu. Deluje kot imunomodulator in uničuje CD20+ limfocite B. Učinkovit je pri KLL in folikularnem limfomu.
- **Ofatumumab** je protitelo proti CD20-antigenu. Ni več registrirano za zdravljenje limfoproliferativnih bolezni.

MONOKLONSKA PROTITELESA

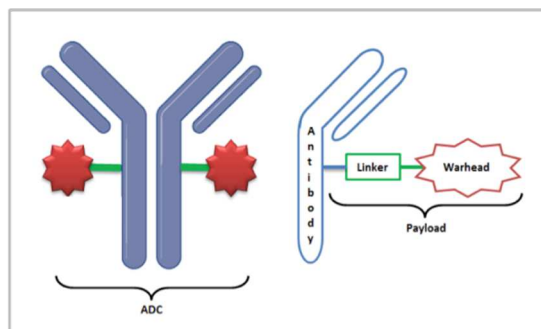
- **Tafasitamab** je humanizirano protitelo proti CD19-antigenu. Učinkovit je pri ponovljenem in neodzivnem velikoceličnem limfomu B v kombinaciji z lenalidomidom.
- **Mogamulizumab** - protitelo proti CCR4 za zdravljenje fungoidne mikoze in Sezaryjevega sindroma.
- **Alemtuzumab** je humanizirano protitelo proti CD52-antigenu. Deluje preko s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti. Uporabljamo ga za zdravljenje bolnikov s KLL, učinkovit je tudi pri kožnem limfomu T in perifernih limfomih T.
- **Daratumumab** je humano protitelo proti CD38-antigenu. Učinkovit je pri multiplem mielomu.

MONOKLONSKA PROTITELESA Z RADIONUKLIDI

- **Ibritumomab tiuksetan** je mišje monoklonalno protitelo proti CD20 konjugirano s tiuksetanom, ki helira β sevalec itrij⁹⁰. Mehanizem delovanja vključuje s protitelesi posredovano citotoksičnost in radioterapijo usmerjeno neposredno na celice, ki izražajo CD20. Učinkovit je pri CD20+ NHL.
- **Jod¹³¹ tositumomab** je mišje protitelo proti CD20 konjugirano z jodom¹³¹ (kombiniran β in γ sevalec). Mehanizem delovanja vključuje s protitelesi posredovano citotoksičnost in radioterapijo usmerjeno neposredno na celice, ki izražajo CD20. Učinkovit je pri CD20+ NHL.

MONOKLONSKA PROTITELESA S CELIČNIMI TOKSINI

- **Brentuksimab vedotin** je himerno protitelo proti CD30 konjugirano z monometil auristatinom E, ki deluje kot zaviralec mitoze. Uporabljamo ga za zdravljenje ponovljenega ali neodzivnega HL, sistemskega anaplastičnega velikoceličnega limfoma in kožnih limfomov T.



MONOKLONSKA PROTITELESA S CELIČNIMI TOKSINI

- **Polatuzumab vedotin** je humanizirano protitelo proti CD79b konjugirano z monometil auristatinom E, ki deluje kot zaviralec mitoze. Uporabljamo ga za prvo zdravljenje in zdravljenje ponovljenega ali neodzivnega difuznega velikoceličnega limfoma B v kombinaciji z rituksimabom in kemoterapijo.

MONOKLONSKA PROTITELESA S CELIČNIMI TOKSINI

- **Lonkastuksimab tesirine** je humanizirano protitelo proti CD19 konjugirano s pirolobenzodiazepin dimer toksinom, ki okvarja DNA. Učinkovit je v monoterapiji za zdravljenje ponovljenih ali neodzivnih velikoceličnih limfomov B, potekajo pa raziskave na področju ponovljenih velikoceličnih limfomov B, folikularnih limfomov in limfomov plaščnih celic v kombinaciji z rituksimabom ali ibrutinibom.

MONOKLONSKA PROTITELESA S CELIČNIMI TOKSINI

V ZDA sta odobrena tudi:

- **Inotuzumab ozogamicin** – humanizirano protitelo proti CD22 vezano na N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid - akutna limfoblastna levkemija.
- **Belantamab mafodotin** – humanizirano protitelo proti BCMA (B-cell maturation antigen) vezano na maleimidokaproil monometil auristatin E - multipli mielom.

BISPECIFIČNA PROTITELESA

Bispecifična protitelesa prepoznavajo in vežejo dva različna antigena ali dva različna epitopa istega antigena. Poznamo dve večji skupini:

- prvo, ki vključuje Fc (del za vezavo na druge imunske elemente) regijo in ima s Fc posredovane efektorske funkcije – s protitelesi posredovano celično citotoksičnost, s komplementom posredovano citotoksičnost in s protitelesi posredovano celično fagocitozo in večjo stabilnost in
- drugo, ki ne vključuje Fc regije in jo predstavljajo manjše molekule bodisi s kompletno Fab (del za vezavo antigena) regijo ali le dele Fab regije povezane s peptidnim povezovalcem.

BISPECIFIČNA PROTITELESA

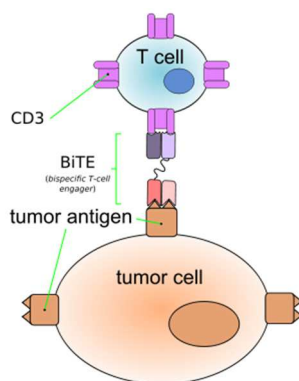
Mehanizem delovanja bispecifičnih protiteles je odvisen od tarč posameznega protitelesa. **T celični povezovalci** (T cell engagers) imajo kot eno tarčo tumor specifični antigen (CD19, CD20) in kot drugo tarčo antigen na celici T. CD3 je del signalnega kompleksa T celičnega receptorja in deluje kot vezavno mesto številnih efektorskih celic T. Za razliko od fiziološke aktivacije celic T, imunološka sinapsa, ki jo sprožijo T celični povezovalci, inducira poliklonalno aktivacijo celic T neodvisno od specifičnosti epitopa T celičnega receptorja, neodvisno od MHC in kostimulatornih signalov. Po aktivaciji citotoksični limfociti T sprostijo granule s perforini in grancimi in povzročijo razpad tarčne celice. Sledi sproščanje različnih citokinov (IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ ali TNF- α) in aktivacija drugih imunsko zmožnih celic (limfocitov B, makrofagov, NK celic).

BISPECIFIČNA PROTITELESA

- **Blinatumomab** je eden prvih bispecifičnih T celičnih povezovalcev in je sestavljen iz dveh fleksibilno povezanih enoverižnih variabilnih fragmentov, ki se vežeta na CD3 in na CD19. Omogoči, da bolnikovi limfociti T prepoznajo maligne celice B. Učinkovit je pri ponovljeni ali neodzivni Ph- akutni limfoblastni levkemiji B, pa tudi pri ponovljenem difuznem velikoceličnem limfomu B.

BISPECIFIČNA PROTITELESA

- **Blinatumomab** - bispecifično protitelo proti CD19 na limfocitih B in proti CD3 na limfocitih T.



BISPECIFIČNA PROTITELESA

- **Mosunetuzumab** je humanizirano protitelo proti CD20/CD3 celotne dolžine in je v monoterapiji indicirano za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega folikularnega limfoma.
- **Glofitamab** je humanizirano protitelo proti CD20/CD3 celotne dolžine in je v monoterapiji učinkovito pri ponovljenih ali neodzivnih agresivnih limfomih B (v raziskavah tudi pri indolentnih limfomih). Potekajo raziskave v kombinaciji z obinutuzumabom pri agresivnih limfomih B.
- **Epcoritamab** je humanizirano protitelo proti CD20/CD3 celotne dolžine, s katerim potekajo raziskave pri ponovljenih ali neodzivnih velikoceličnih limfomih B.

MODULATORJI (ZAVIRALCI) KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA SISTEMA

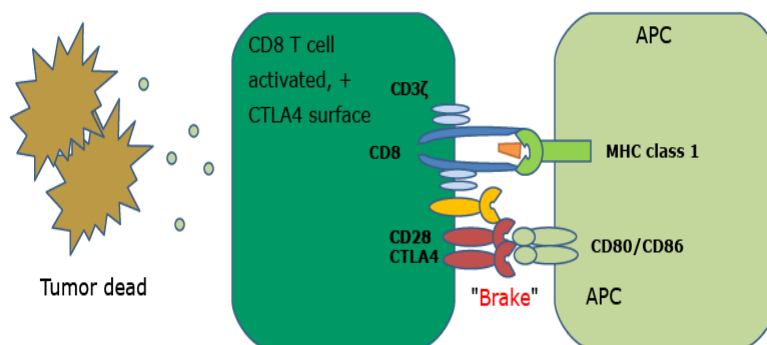
Obetajoč pristop v imunoterapiji limfoproliferativnih obolenj predstavlja uporaba zaviralcev kontrolnih točk imunskega sistema (**immune checkpoint inhibitors**). Ti delujejo zaviralno na zaviralne mehanizme imunskega sistema, kamor prištevamo nekatere citokine/ligande (IL-10, TGF- β), inhibitorne molekule/receptorje celic T (CTLA-4, PD-1) in nekatere imunske celice (regulatorne celice T, mieloidne supresorske celice). Posledično lahko imunski sistem razvije ustrezen odgovor na rakavo bolezen. Z blokado teh zaviralnih molekul/mehanizmov zaviralci kontrolnih točk imunskega odgovora sprostijo oziroma ojačajo pre-eksistentni protitumorski imunski odgovor.

ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA SISTEMA

Prvi iz te skupine učinkovin je bil ipilimumab (monoklonalno protitelo proti CTLA-4), ki za zdravljenje limfoproliferativnih bolezni nima registrirane indikacije.

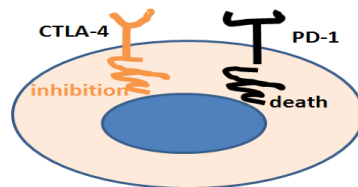
- **Ipilimumab** je protitelo proti CTLA-4 (receptor na citotoksičnih limfocitih T, ki po vezavi liganda B7.1 ali B7.2 zavre njihovo citotoksično delovanje). Na ta način ipilimumab prepreči zaviralno delovanje CTLA-4 na citotoksičnost limfocitov T in omogoči citotoksičnim limfocitom T prepoznavo antigenov rakavih celic in uničenje rakavih celic. Z ipilimumabom poteka raziskava pri odraslih s ponovitvijo limfoma po alogenični presaditvi matičnih celic (vključuje NHL in HL).

ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA SISTEMA



ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA SISTEMA

➤ **Nivolumab** je monoklono protitelo, ki se veže na PD-1 receptor (receptor programirane celične smrti 1) na aktiviranih celicah T. Deluje kot imunomodulator, saj zavre vezavo liganda PD-L1 ali PD-L2 na PD-1, ki sicer sproži apoptozo limfocitov T. Klinične raziskave potekajo na področju ponovljenih in neodzivnih NHL. Sicer je nivolumab v monoterapiji registriran za zdravljenje ponovljenega ali neodzivnega Hodgkinovega limfoma.



ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA SISTEMA

➤ **Pembrolizumab** je protitelo proti PD-1 receptorju, ki je vključeno v raziskave pri nekaterih ponovljenih in neodzivnih NHL. Registriran je za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega Hodgkinovega limfoma.

➤ **Atezolizumab, avelumab in durvalumab** so protitelesa proti PD-L1, nimajo registrirane indikacije pri limfoproliferativnih boleznih.

➤ **Siltuksimab** je protitelo, ki se veže na IL-6 in s tem prepreči vezavo IL-6 na topne in membranske IL-6 receptorje. Na ta način zavre z IL-6 posredovano proliferacijo B-limfocitov in plazmatk, izločanje VEGF in avtoimune fenomene. Učinkovit je pri multicentrični Castlemanovi bolezni, raziskave na področju NHL in napredovelega multiplega mieloma še potekajo.

ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA SISTEMA

- **Anti-LAG-3** je vključen v raziskavo z odraslimi bolniki s hematološkimi malignomi.
- **Varlilumab*** je protitelo proti CD27, ki je vključeno v raziskavo z odraslimi bolniki z različnimi raki, vključno z limfomi.
- **Urelumab*** (proti 4-1BB/CD137) je vključen v raziskavo pri odraslih z limfomi.
- **PF-05082566*** je protitelo proti 4-1BB/CD137, ki je vključeno v raziskavo za odrasle bolnike z NHL.

ADOPTIVNI PRENOS CELIC T

Pri tem pristopu bolniku odvzamejo celice T, jih gensko spremenijo ali kemično obdelajo, da povečajo njihovo aktivnost in jih vračajo bolniku z namenom izboljšati protitumorski imunski odgovor.

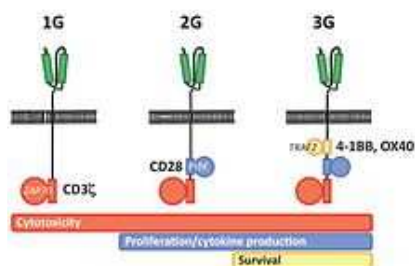
- Posebna oblika tega pristopa je terapija s celicami T s himernim antigenskim receptorjem (**chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy**), ki se je izkazala kot posebno učinkovita pri limfoproliferativnih obolenjih. Bolniku odvzamejo celice T in jih gensko spremenijo, da izražajo receptor, ki prepoznava specifični antigen (CD19, redkeje CD20) na limfomskih celicah. Receptor je označen kot himeren, saj ga normalno ne najdemo na celicah T. Pomnožene gensko spremenjene celice T zatem vračajo bolniku, kjer uničujejo limfomske celice.

ADOPTIVNI PRENOS CELIC T

- Receptor, ki veže tumorski antigen, je vezan na znotrajcelični del CD3 T celičnega receptorja (CD3-zeta) – prepozna tumorskega antigena (CD19) aktivira celice T neodvisno od MHC.
- Različne modifikacije izboljšajo učinkovitost CAR T celic – npr. koekspresija intracelularnih kostimulatornih predelov kot so CD28 ali 4-1BB (CD137) ali proefektorskih citokinov kot IL-1.

ADOPTIVNI PRENOS CELIC T

Doslej so v raziskavah največkrat uporabili CAR celice T proti CD19 - tovrstna terapija se je izkazala kot učinkovita pri ponovljeni ali neodzivni KLL, folikularnem limfomu, neodzivnem difuznem velikoceličnem limfomu B in drugih napreduvalih limfomih B, ponovljeni akutni limfoblastni levkemiji. Potekajo pa še druge raziskave tako pri odraslih kot pri otrocih z limfomi.



ADOPTIVNI PRENOS CELIC T

Registrirane CAR T celične terapije:

- **Tisagenlecleucel** (ponovljena in neodzivna otroška akutna limfoblastna levkemija, ponovljen in neodziven velikocelični limfom B, folikularni limfom),
- **Aksikabtagen ciloleucel** (ponovljen in neodziven velikocelični limfom B in primarni mediastinalni velikocelični limfom B) in
- **Lisokabtagen maraleucel** (ponovljen in neodziven velikocelični limfom B in primarni mediastinalni velikocelični limfom B, folikularni limfom gradusa 3B).

ADOPTIVNI PRENOS CELIC T

Tumor infiltrirajoči limfociti so populacija imunskih celic, ki prepoznavajo tumorske antigene, vendar so pridobili t.i. „izčrpani fenotip“.

Ex vivo ekspanzija tumor infiltrirajočih limfocitov se začne s postopkom izolacije le-teh iz svežega tumorskega tkiva, sledi gojenje v prisotnosti IL-2. Pred vračanjem tumor infiltrirajočih limfocitov bolnik prejme nemieloablativno terapijo kot npr. ciklofosamid ali TBI za deplecijo inhibitornih regulatornih celic T in drugih limfocitov. Tumor infiltrirajoče limfocite (večinoma CD8+, manj CD4+) se vrača v visokih odmerkih v kombinaciji s HD IL-2, kjer ti prepoznavajo tumorske antigene v mikrookolju, ki manj omogoča razvoj tolerance.

ALOGENIČNA PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC IN INFUZIJA DONORSKIH LIMFOCITOV

Princip tovrstnega zdravljenja je infundiranje genetsko podobnih (vendar ne identičnih) krvotvornih matičnih celic z namenom ponovne vzpostavitve hematopoeze in eradikacije preostalih malignih celic (z aloreaktivnimi celicami T). Neželen učinek je delovanje teh celic T na zdrava tkiva prejemnika (graft versus host disease).

TERAPEVTSKE TUMORSKE VAKCINE

Terapevtske tumorske vakcine so oblikovane z namenom sproženja imunskega odgovora na za tumor specifične in na tumor vezane antigene, kar privede do uničenja tumorskih celic, ki nosijo te antigene.

➤ **BiovaxID** (dasiprotimut-T) je protilimfomska vakcina usmerjena proti celicam folikularnega limfoma, potencialno pa tudi drugih limfomov B. Zaradi nezadostne učinkovitosti je EMA ni odobrila pri bolnikih s folikularnim limfomom, ki so v popolni remisiji po prvolinijskem zdravljenju.

TERAPEVTSKE TUMORSKE VAKCINE

Na področju obravnave limfomov B potekajo raziskave z različnimi pristopi za oblikovanje vakcin:

Avtologne terapevtske vakcine:

- vakcinacija z inaktiviranimi avtolognimi tumorskimi celicami in adjuvantom,
- vakcinacija in situ,
- vakcinacija z avtolognimi dendritičnimi celicami.

Alogenične terapevtske vakcine:

- vakcine usmerjene na tumor vezane antigene,
- vakcine usmerjene na neoantigene,
- vakcine usmerjene na idiotip,
- vakcine usmerjene na EBV antigene pri EBV pozitivnih limfomih.

TERAPEVTSKE TUMORSKE VAKCINE

Klinične raziskave pri difuznem velikoceličnem limfomu B vključujejo:

- vakcine z avtolognimi dendritičnimi celicami,
- lokalno ali sistemsko radioterapijo z adjuvanti (CpG ali Poly-ICLC/FLT3L),
- vakcine s celotnimi alogeničnimi celicami,
- vakcine usmerjene na tumor vezane antigene (DPX-Survivac; na CD20 temelječa DNA vakcina),
- vakcine usmerjene na neoantigene (idiotipne vakcine).


TERAPEVTSKE TUMORSKE VAKCINE

➤ **Imunotransplantacija** je v fazi preskušanja pri limfomu plaščnih limfocitov. Bolnikove lastne obsevane tumorske celice so aktivirane z imunomodulatorjem (CpG) in nato uporabljene kot vakcina pri bolnikih v remisiji po imunokemoterapiji. Z vakcino aktivirane limfocite T odvzamejo bolniku, namnožijo *ex vivo* in jih vračajo skupaj (ali po) z avtolognimi matičnimi celicami po visokodozni kemoterapiji.

ZAKLJUČEK

Imunoterapija vključuje učinkovine in postopke, ki spodbujajo prirojeno sposobnost imunskega sistema za uničevanje rakastih celic.

Obsega različne pristope vse od nespecifičnih imunomodulatorjev, specifičnih imunomodulatorjev, monoklonskih protiteles, bispecifičnih protiteles, modulatorjev kontrolnih točk imunskega odziva, adoptivnega prenosa celic T, alogenične presaditve krvotvornih matičnih celic do tumorskih vakcin in ima prednost pred konvencionalnim zdravljenjem zaradi močnejšega učinka na rakaste celice, dolgotrajne zaščite, manj izraženih neželenih učinkov in delovanja pri večih bolnikih z različnimi vrstami raka.



Nespecifični imunomodulatorji (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) in specifični imunomodulatorji in imunotoksini (interferon alfa, denilevkin diftitoks) pri limfoproliferativnih boleznih

Onkološki Inštitut v Ljubljani, 07.10.2022

Milica Miljković dr.med



Uvod

- Skupina zdravil katera deluje na imunski sistem človeka, in se uporablja za zdravljenje rakastih obolenj
- Uporabljajo se tudi za zdravljenje limfoproliferativnih bolezni
- Nespecifični imunomodulatorji:
 - Talidomid, lenalidomid, pomalidomid
- Specifični imunomodulatorji in imunotoksini:
 - Interferon alfa, denilevkin diftitoks



Talidomid

- Imunomodulatorni protivnetni in potencialno antineoplastični učinek
- Učinek je povezan z zaviranjem prekomerne produkcije tumorskega nekroznega faktorja alfa, modulacijo izbranih adhezijskih molekul celične površine, vpletenih v migracijo levkocitov in antiangiogeno aktivnostjo
- Nebarbituratni hipnotik in sedativ



Farmakokinetika

- Absorpcija: počasna po peroralni uporabi. Maksimalna koncentracija je po 1-5 ur po uporabi. Sočasno zaužitje hrane upočasni absorpcijo.
- Starost, spol, delovanje ledvic in krvni izvidi ne vplivajo na porazdelitev talidomida.
- Izločanje: z urinom 90%. Srednja razpolovna doba je 5,5 do 7,3 ure – odvisno od odmerka



Indikacije v Sloveniji

- ▶ Diseminirani plazmocitom: v kombinaciji z melfalanom in prednizolonom
- ▶ Eritema nodosum
- ▶ Lupus
- ▶ Druge avtoimune bolezni



Lenalidomid

- ▶ Veže se na cereblon, rekrutira beljakovini Aiolos in Ikaros, in tako povzroči citotoksične in imunomodulatorne učinke
- ▶ Zavira proliferacijo in spodbuja apoptozo določenih hematopoetskih tumorskih celic (DP v plazmi, celice folikularnega limfoma in z delecijama kromozoma 5)
- ▶ Okrepi celično posredovano imunost preko celic T in celic naravnih ubijalk (NK) in poveča število NK, T in NK T.
- ▶ Anti-angiogene in pro-eritropoetske lastnosti

Farmakokinetika

- Peroralna uporaba, hitra absorpcija
- Najvišja koncentracija med 0,5 in 2 h
- Lahko se daje z hrano ali ne (pozor visoko maščobna hrana)
- Izločanje: 90% urin, 4% z blatom. 82% se izloči nespremenjeno z urinom

Indikacije

- Diseminirani plazmocitom:
 - 1) vzdrževalno zdravljenje po avtologni transplantaciji matičnih celic
 - 2) v kombinaciji z deksametazonom ali bortezomibom in deksametazonom ali melfalanom in prednisonom v prvi liniji
 - 3) v kombinaciji z deksametazonom v drugi liniji
- Mielodisplastični sindrom
- **Limfom plaščnih celic**
- **Folikularni limfom**

Pomalidomid

- Pomalidomid deluje tumoricidno neposredno proti plazmocitomu, ima imunomodulatorno aktivnost ter zavira podporo stromalnih celic za celično rast tumorja diseminiranega plazmocitoma.
- Zavira proliferacijo in spodbuja apoptozo hematopoetskih tumorskih celic.
- Zavira proliferacijo celičnih vrst diseminiranega plazmocitoma, odpornih na lenalidomid, in v 25 sinergiji z deksametazonom povzroči apoptozo tumorskih celic celičnih linij, občutljivih na lenalidomid in odpornih na lenalidomid.
- Okrepi celično imunost, ki jo posredujejo celice T in naravne ubijalke (NK - Natural Killer), ter zavira nastajanje proinflamatornih citokinov (npr. TNF-a in IL-6) z monociti.
- Zavira tudi angiogenezo, tako da blokira migracijo in adhezijo endotelijskih celic.

Indikacije

- Diseminirani plazmocitom:
 - 1) v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (druga linija)
 - 2) v kombinaciji z deksametazonom (po dveh redih terapije)



Interferon alfa

- Podobno deluje kot naravni človeški interferon alfa
- Protivirusno deluje
- Zavira rast tumorskih celic



Indikacije

- Dlakastocelična levkemija
- Kronična mieloična levkemija
- Kožni T celični limfom
- Kronični hepatitis B
- Kronični hepatitis C
- Napredovali karcinom ledvic
- Maligni melanoma adjuvantno
- FL?



Denilevkin diftitoks

- ▀ Rekombinantna fuzija humanega proteina interleukin-2 in difterija toksina
- ▀ Antineoplastičen učinek
- ▀ Intravenska aplikacija



Indikacije

- ▀ Relaps T celičnega limfoma kože, z ekspresijo CD 25

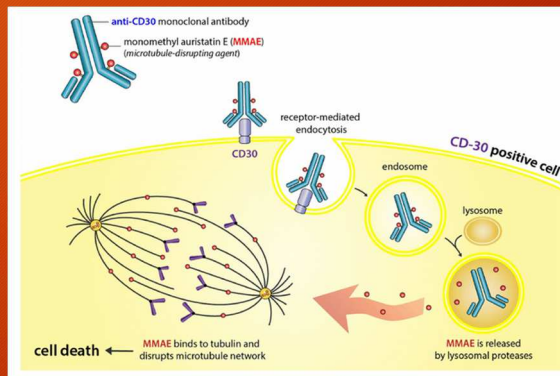
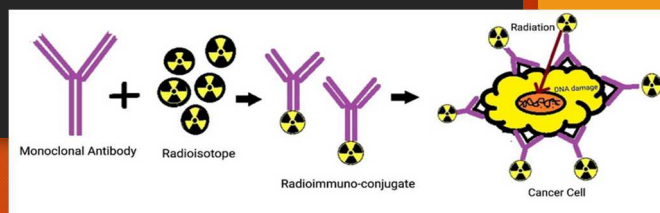
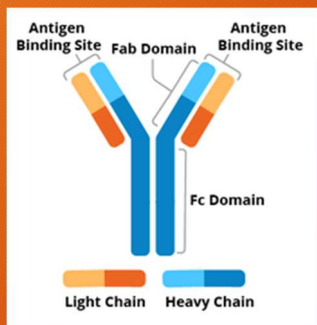
Monoklonska protitelesa pri zdravljenju limfoproliferativnih bolezni

Asist. dr. Lučka Boltežar, dr. med.
7.10.2022
OI LJ

Vsebina predavanja

- ✓ Protitelesa: gola – usmerjena proti različnim vezalcem na celicah → rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab, alemtuzumab, tafasitamab, daratumumab, mogamulizumab
- ✓ Protitelesa, vezana z radionuklidi → Zevalin, Bexxar,
- ✓ Protitelesa, vezana s celičnimi toksini → brentuksimab vedotin, polatuzumab vedotin.

Mehanizmi delovanja



Rituksimab - anti CD20

➤ **Mehanizem:** Himerno mišje/humano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti CD20;

▣ **Indikacije:** CD20+ NHL: DVCBL, FL, MCL, KLL...monoterapija, kombinacija s KT, kombinacija s tarčnimi zdravili...indukcijsko, vzdrževalno...iv, subkutano...

*tudi za revmatoidni artritis, Wegenerjevo granulomatozo in mikroskopski poliangiitis (tudi pri pediatrični populaciji), AI bulozne dermatoze, krioglobulinemični vaskulitis, glomerulonefritise, encefalitise, miastenijo gravis, multiplo sklerozo, intersticijske pljučne bolezni....

❖ **Str. učinki:** infuzijske reakcije, CRS, sindrom tumorske lize; večje tveganje za okužbe, progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), nevtropenija, kardiotsičnost, reaktivacija HepB, cepljenja!

Obinutuzumab - anti CD20

- **Mehanizem:** Humanizirano anti CD20 monoklonsko protitelo tipa II podrazreda IgG1;
- ☐ **Indikacije:** KLL – s KT ali tarčno terapijo, FL – s KT 1. linija (FLIPI ≥ 2), z bendamustinom 2. linija po R;
- ❖ **Str. učinki:** infuzijske reakcije, CRS, sindrom tumorske lize; večje tveganje za okužbe, nevtropenija, trombocitopenija, kardiotsičnost, reaktivacija HepB, cepljenja!

Ofatumumab - anti CD20

- **Mehanizem:** Popolnoma humano IgG1 monoklonsko protitelo anti CD20;
- ☐ **Indikacije:** Multipla skleroza; EMA odstranila indikacijo za KLL (dovolj drugih zdravil);
- ❖ **Str. učinki:** okužbe, PML, reaktivacija HepB, cepljenja!

Alemtuzumab - anti CD52

➤ **Mehanizem:** Humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti površinskemu glikoproteinu CD52 IgG1 kapa; (CD52=površinski antigen, ki je prisoten v velikih količinah na limfocitih T in B);

□ **Indikacije:** Multipla skleroza; fungoidna mikoza, Sezary sindrom – off label, + R za KLL – off label;

❖ **Str. učinki:** infuzijske reakcije, avtoimunske bolezni, hemofilija A, TTP, ITP, nefropatija, citopenije, kardiovaskularni zapleti (CVI, AKS, disekcija arterij), okužbe, PML.

Tafasitamab - anti CD19

➤ **Mehanizem:** Humanizirano monoklonsko protitelo IgG, usmerjeno proti površinskemu CD19;

□ **Indikacije:** R/R DVCBL, ki ni primeren za avtoTx (+lenalidomid);

❖ **Str. učinki:** infuzijske reakcije, CRS, sindrom tumorske lize, večje tveganje za okužbe, nevtropenija, trombocitopenija, driska, kašelj, znižan apetit, edemi

Daratumumab - anti CD38

➤ **Mehanizem:** Humano monoklonsko protitelo IgG1 kapa, usmerjeno proti površinskemu CD38;

☐ **Indikacije:** Multipli mielom v prvi liniji ali kasnejših (kombinacija, monoterapija);

❖ **Str. učinki:** infuzijske reakcije, nevtropenija, trombocitopenija, reaktivacija HepB, vpliva na rezultat indirektnega Coombsovega testa (Daratumumab se veže na protein CD38, ki je v majhni koncentraciji prisoten na eritrocitih, in lahko povzroči, da so rezultati indirektnega Coombsovega testa pozitivni)

Mogamulizumab - anti CCR4

➤ **Mehanizem:** Humaniziran kapaimunoglobulin IgG1, ki se selektivno veže na CCR4 (na G-proteine vezan receptor za CC-kemokine, ki sodeluje pri prenašanju limfocitov v različne organe, vključno s kožo);

☐ **Indikacije:** Fungoidna mikoza, Sezary sindrom (po enem redu sist.Th);

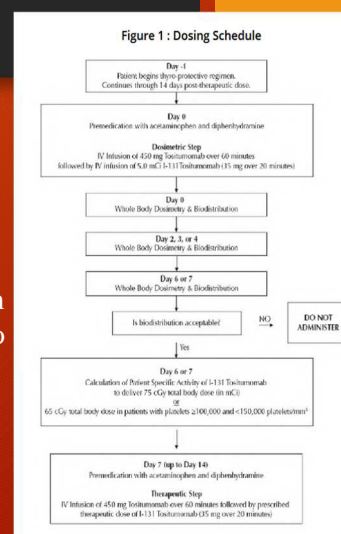
❖ **Str. učinki:** Infuzijske reakcije, kožne reakcije; okužbe, sindrom tumorske lize; miokardni infarkt!

Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)

- **Mehanizem:** IgG protitelo glodalcev, pridobljeno z rekombinantno DNA, usmerjeno proti CD20;
- Pred uporabo ga je potrebno radio“označiti“ - vezati na radioaktiven itrijev klorid Y90; Pred infuzijo Zevalina aplikacija rituksimaba („debulking“);
- **Indikacije:** Kot konsolidacija po prvem redu terapije FL (a brez rituksimaba!), za relapsni ali refraktarni FL po rituksimabu;
- ❖ **Str. učinki:** hematotoksičnost, krvavitve, mukokutane reakcije, okužbe, infuzijske reakcije, sekundarni malignomi (AML, MDS).

Tositumomab (Bexxar® terapevtski protokol)

- **Mehanizem:** Mišje IgG2a lambda monoklonsko protitelo, usmerjeno proti CD20; vezano na radioaktivni jod I-131;
- Aplikacija v dveh korakih – sprva dozimetrična doza, nato čez 7 dni še terapevtska doza;
- **Indikacije:** Za R/R CD20+ NHL (nizko maligne, folikularni limfom in transformirane NHL), rituksimab refraktarne; FDA odobren, nato dovoljenje za trženje umaknjeno; v Evropi kot zdravilo sirota za folikularni limfom, tudi to umaknjeno!
- ❖ **Str. učinki:** anafilaksija!, hude citopenije, sekundarni malignomi, hipotiroidizem.



Brentuksimab vedotin

➤ **Mehanizem:** Konjugirano zdravilo, ki ga sestavlja monoklonsko protitelo, usmerjeno proti CD30 (rekombinantni himerni imunoglobulin G1), ki se kovalentno veže na antimikrotubulno učinkovino monometil avristatin E (MMAE);

□ **Indikacije (vsi CD30+):**

- **HL:** stadij IV (+AVD), po avtoTX pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev, ponovljen ali refraktarni limfom po avtoTX ali po dveh linijah Th, ko avtoTX ni primerna;
- **sistemski anaplastični velikocelični limfom:** +CHP v prvi liniji, monoterapija v kasnejših linijah;
- **kožni T celični limfom:** po vsaj eni liniji sistemskega zdravljenja.

Brentuksimab vedotin

❖ **Str. učinki:** nevtropenija, senzorična in motorična nevropatija, PME, akutni pankreatitis, akutni pnevmonitis/ARDS, okužbe, kožna toksičnost, GIT zapleti, hepatotoksičnost, hiperglikemija;

- Sočasno dajanje z močnim zaviralcem CYP3A4 in P-gp poveča izpostavljenost MMAE za približno 73 %
→ večja incidenca nevtropenije;

➤ **Študije:** 181 študij na Clinicaltrials.gov:

- +AVD+nivo za HL,
- +DHAP za R/R HL,
- +nivo za R/R HL,
- +lenalidomid za R/R T-celični in HL,
- v komb. z novimi zdravili,
- veliko pri perifernem T-celičnem limfomu,
- Primarni mediastinalni limfom,
- za obvladovanje GVHD,
- Ca pljuč,
- Melanom,
- Germinalni tumorji
- itd itd itd...

Polatuzumab vedotin

➤ **Mehanizem:** konjugat monometil avristatina E, kovalentno konjugiranega na monoklonsko protitelo (rekombinantni humanizirani imunoglobulin G1), ki je usmerjeno proti CD79b; (CD79b=del B-celičnega receptorja na celični površini);

☐ **Indikacije:** + R-CHP za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim difuznim velikoceličnim limfomom B; **+R-benda za R/R DVCBL, ki niso primerni za avtoTX.**

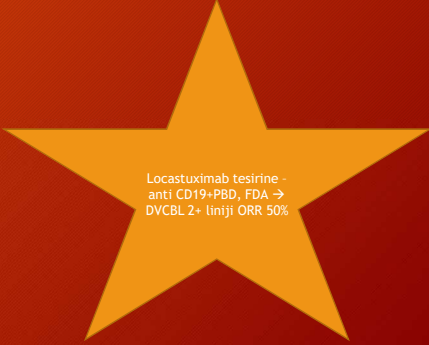
Polatuzumab vedotin

❖ **Str. učinki:** periferna nevropatija, nevtropenija, trombopenija, infuzijske reakcije, okužbe (pljučnica), PML, sindrom tumorske lize, diareja, embrio-fetalna toksičnost, okvara mod!!;

- Sočasno dajanje z močnimi zaviralci CYP3A4 poviša koncentracijo nekonjugiranega MMAE za 48%;

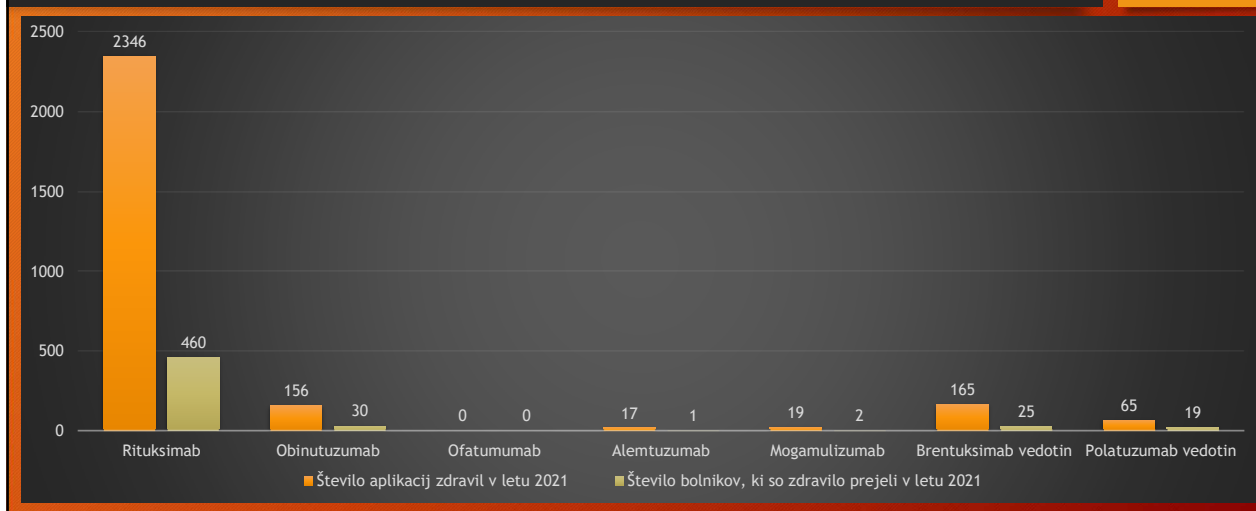
➤ **Študije:** 42 študij na Clinicaltrials.gov:

- adjuvantno po avtoTx,
- +KT za Richterja,
- +R-ICE za 2. linijo DVCBL,
- +R-GemOx za R/R DVCBL,
- +R,obinutuzumab,venetoklaks za R/R FL/DVCBL,
- +obinutuzumab,lenalidomid za R/R FL/DVCBL,
- v še več kombinacijah...



Locastuximab tesirine -
anti CD19+PBD, FDA →
DVCBL 2+ liniji ORR 50%

Poraba na Onkološkem inštitutu v letu 2021



Bispecifična protitelesa oz. bispecifični T povezovalci pri zdravljenju limfoproliferativnih bolezni

Asist. Dr. Lučka Boltežar, dr. med.

7.10.2022

O1 LJ

Glofitamab

- **Mehanizem:** protitelo, ki ima dve vezavni mesti – za CD20 (na B celicah) in za CD3 (na T celicah), ki sta povezani z glicin-serin povezovalcem → aktivira T celični odziv;
- Študija faze I/II (ASCO 2022): predfaza obinutuzumab 1000mg in nato glofitamab, 75% bolnikov z agresivnimi NHL, ostali indolentni → faza II za DVCBL: med. št. Th 3, tretjina po CarT;
 - ❖ ORR 53%; CR 40%; 50% CRS!
 - ❖ od tistih, ki so dosegli CR, jih je bilo 84% še vedno v CR po spremljanju do 27 mesecev!!
 - ❖ Ocenjen 12-mesečni OS 48%!

Glofitamab

- ▶ 4-urna infuzija, aplikacija v enoti intenzivne terapije; 21-dnevni cikel;
- ▶ Prvi cikel D1 2.5mg, D8 10mg in nato ostali ciklusi D1 30mg fiksen odmerek;
- ❖ **Str. učinki:** CRS!!! – na voljo mora biti tocilizumab (anti IL-6), hematotoksičnost, pljučnica, febrilna nevtropenija, hipofosfatemija;
- V Sloveniji imamo **program sočutne uporabe** za bolnike z R/R DVCBL, transformiranim FL in primarnim mediastinalnim velikoceličnim limfomom B, po vsaj treh linijah zdravljenja, ki niso primerni za avtoTX ali CarT, maksimalno 12 ciklov.

Glofitamab

- **Študije: 16** študij na Clinicaltrials.gov:
 - V kombinaciji z R-CHOP/pola-R-CHP za mlade prva linija high risk DVCBL;
 - V kombinaciji z ICE pred avtologno PKMC za R/R DVCBL;
 - V kombinaciji z GemOx za R/R DVCBL;
 - Faza III glofi+GemOx vs R-GemOx za R/R DVCBL z vsaj eno linijo predhodnega zdravljenja in niso za avtoTX;
 - Študije po CarT;
 - V kombinaciji z atezolizumabom ali polatuzumabom za NHL po vsaj eni liniji in brez drugih možnosti zdravljenja;
 - ...

Mosunetuzumab

- **Mehanizem:** bispecifično protitelo proti CD20 (B celice) in CD3 (T celice);
- 21-dnevni cikel, s prvim ciklusom zviševanja doze in nato 30mg fiksna doza;
- Študija faze II za FL gr. 1-3a, 90 bolnikov, PS 0-1, vsaj 2 liniji zdravljenja prej, m.spremljanje 18 mesecev, 60% CR, CRS najpogostejši stranski učinek pri 44%;
- ❖ Str. učinki: CRS, nevtropenija, hipofosfatemija, hiperglicemija in anemija;
- V Sloveniji imamo **program sočutne uporabe** za bolnike z R/R folikularnim limfomom v tretji liniji zdravljenja;

Mosunetuzumab

- **Študije:** 22 študij na Clinicaltrials.gov:
 - Konsolidacijsko po avtoTx za DVCBL;
 - V kombinaciji z GemOx za R/R DVCBL (za 2. linijo ali več) – zaključena, še ni rezultatov;
 - V kombinaciji s polatuzumabom za FL;
 - V kombinaciji z lenalidomidom za FL;
 - V kombinaciji s pola+obinutuzumabom pri indolentnih NHL;
 - Pri R/R KLL;
 - I.v. in s.c. študije!!

Odronextamab

- **Mehanizem:** humano IgG4 bispecifično protitelo proti CD20 (B celice) in CD3 (T celice);
- Študija faze I za DVCBL in FL: 145 bolnikov, PS 0-1, zviševanje doze 1.-4. ciklus, nato aplikacija/14 dni; za FL 80mg, za DVCBL 160mg,
 - ORR 51%, pri FL ORR 91% in CR 72%, pri DVCBL brez CarT ORR 53% (vsi CR!), pri DVCBL po CarT ORR 33%, CR 27%;
- ❖ **Str. učinki:** hematotoksičnost (-penije), hipofosfatemija, CRS, pireksija, pljučnica.

* **epcoritamab** – anti CD20xCD3, scII, R/R DVCBL (1/3 po CarT), mDOR 12mes, CR 39%, boljši brez CarT

* **plamotamab** – anti CD20xCD3, faza I R/R NHL, ORR 66%, CR 33%

Blinatumomab

- **Mehanizem:** Bispecifičen T-celični povezovalac, ki se specifično veže na CD19 (B celice) ter na CD3 (T celice);
 - Blinatumomab posreduje nastanek citolitične sinapse med celico T in tumorsko celico in sprosti proteolitične encime, ki uničijo tako proliferirajoče kot mirujoče ciljne celice;
 - Blinatumomab povezujejo s prehodnim porastom celičnih adhezijskih molekul, nastajanjem citolitičnih beljakovin, sproščanjem vnetnih citokinov in proliferacijo celic T ter povzročanjem odstranitve celic CD19+.

Blinatumomab

- ▶ Študija TOWER – R/R ALL, vs. Standardna KT, 400 bolnikov, odrasli PS ≤ 2 , mOS 4 vs 7.7 mes (HR 0.71), tudi boljša kvaliteta življenja;
- Indikacije:
 - pri odraslih kot monoterapija pri ponovitvi ali refraktarni CD19+ B-celični ALL (registriran v Slo od jan 2018);
 - Ph+ bolniki pa so morali imeti vsaj 2 TKI liniji in nimajo drugih možnosti;
 - pri odraslih Ph+ CD19+ B-ALL v prvi ali drugi remisiji, če je MRD več ali enako 0.1%;
 - pri otrocih nad 1 letom starosti pri Ph+ CD19+ B-ALL R/R po vsaj dveh linijah terapije ali alogenični Tx oziroma za utrditev remisije high risk boleznih ob prvem relapsu.

Blinatumomab

- ▶ Kontinuirana infuzija – en cikel teče 28 dni! (menjava na max 96h; izjemno kratek razpolovni čas = **2h**)! 14 dni pavze med dvema ciklusa; odmerja se glede na telesno težo; ob tem zaščita CŽS z intratekalno KT;
- ❖ **Str. učinki:** Infuzijske reakcije, CRS, sindrom tumorske lize, nevrološke motnje, okužbe;
- ▶ Le v UKC Lj na KO za hematologijo.

Študije z **blinatumomabom** za limfome

- Pri high risk DVCBL faza II kot dopolnitev R-CHOP/R-DA-EPOCH/R-CHOEP v 1. liniji – 25% hudih str.učinkov (smrt/hospitalizacija), ORR ob začetku blina 89%, ob koncu pa 92%; mFU 12mesecev, ni dosežena mEFS in mOS;
- Pri high risk DVCBL faza II kot utrditev prve remisije po avtologni Tx pri MRD+ → kot osem tedenska infuzija! 10 bolnikov;
- Pri že zdravljeni Richterjevi transformaciji v DVCBL (faza II, zaključena, še ni rezultatov);
- Kot dopolnitev R-CHOP pri Richterjevi transformaciji v 1.liniji;
- Faza II/III za R/R agresivne NHL kot dopolnitev druge linije zdravljenja po 2h ciklusih platine (in antraciklinu in antiCD20 v prvi liniji), ki ne dosežejo CMR;
- Za R/R indolentne B limfome – FL, marginal (faza II, vsaj 1 linija prej);
- V kombinaciji s pembrolizumabom za R/R DVCBL;
- V kombinaciji z lenalidomidom za R/R agresivne in indolentne NHL...

ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA SISTEMA PRI ZDRAVLJENJU LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLEZNI

ASIST. DR. LUČKA BOLTEŽAR, DR. MED.

7.10.2022

O I LJ

PEMBROLIZUMAB IN NIVOLUMAB

- OBA ANTI PD1 PROTITELO → VEŽETA SE NA PD1 RECEPTOR, BLOKIRATA VEZAVO PD1 NA IMUNOSUPRESORSKE LIGANDE PDL1 IN PDL2 IN S TEM PONOVRNO SPROŽITA T CELIČNI IN IMUNSKI ODGOVOR
- UPORABLJAMO JU PRI **HODGKINOVEM LIMFOMU** (GENETSKA UPREGULACIJA PDL1 IN S TEM „T-CELIČNO IZČRANOST“ → ZATO UČINKOVITI)
- OBA I.V. INFUZIJA, PEMBROLIZUMAB /3 TEDNE (LAHKO /6 TEDNOV), NIVOLUMAB /2 TEDNA

PEMBROLIZUMAB

- KEYNOTE-204: 300 BOLNIKOV, VS. BRENTUXIMAB VEDOTIN, PO AVTOTX ALI NEPRIMERNI ZA NJO, PS 0-1, BOLJŠI ORR 65% VS. 54%, OBA 24% CR, PFS IZBOLJŠAN 13 MES VS. 8 MES (HR 0,64)

➤ INDIKACIJA: ODRASLI ALI OTROCI NAD 3 LETA, S PONOVLJENIM ALI NEODZIVNIM HL, PRI KATERIH AVTOLOGNA PKMC NI BILA USPEŠNA ALI PO NAJMANJ DVEH PREDHODNIH LINIJAH ZDRAVLJENJA, KO AVTOLOGNA PKMC NE PRIDE V POŠTEV

❖ CLINICALTRIALS.GOV: **133** ŠTUDIJ: T CELIČNI LIMFOM, PRIMARNI MEDIASTINALNI LIMFOM, FOLIKULARNI LIMFOM, V KOMBINACIJI Z RT, PRIMARNI ČŽS LIMFOM ITD ITD...

NIVOLUMAB

- ŠTUDIJA CHECK-MATE 205: 242 PACIENTOV, ORR 69%, MED.TRAJANJE ODGOVORA 16 MESECEV, MED.PFS 15 MES

➤ INDIKACIJA: ODRASLI BOLNIKI S PONOVLJENIM ALI Z NEODZIVNIM KLASIČNIM HODGKINOVIM LIMFOMOM PO AVTOLOGNI PRESADITVI PKMC IN ZDRAVLJENJU Z BRENTUXIMAB VEDOTINOM

❖ CLINICALTRIALS.GOV: **125** ŠTUDIJ: VZDRŽEVANJE PO AVTOTX, Z RITUXIMABOM ZA FOLIKULARNI LIMFOM, S KT ZA PERIFERNI T CELIČNI LIMFOM, Z NOVIMI ZDRAVILI, ITD ITD...

NAŠI BOLNIKI

- VSAKA SPECIALISTKA LE NEKAJ BOLNIKOV → SKUPNO VERJETNO MANJ KOT 15
- VARIACIJA ODGOVORA → PROGRES, NATO REGRES, IN SPET...
- VIDIMO RELATIVNO MALO STRANSKIH UČINKOV, V PRIMERJAVI S SOLIDNIMI TUMORJI

CAR T-CELIČNA TERAPIJA

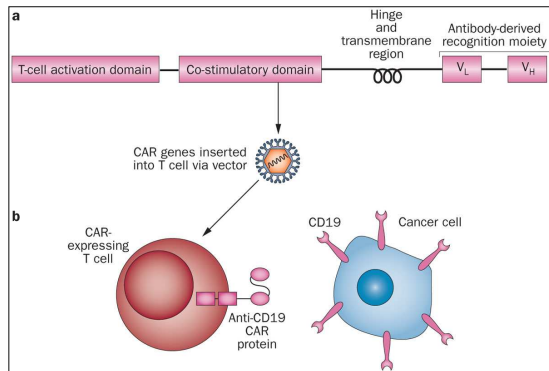
Tina Zupančič
Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković

Limfomska šola, oktober 2022
Onkološki Inštitut, Ljubljana

Uvod

- CAR: Chimeric Antigen Receptor; imunoreceptor – samo vezavni del protitelesa, ki veže tarčo (CD19).
- CAR T-celična terapija: spremenjene lastne (autologne) T celice, ki izražajo CAR (kompleks).
- Sama ideja o CAR T-celični terapiji stara več kot 30 let
- Leta 2010 je bil v National Cancer Institute (Maryland, ZDA) s CAR T-celično terapijo zdravljen prvi bolnik – šlo je za t.i. prvo generacijo CAR T-celične terapije, ki je imela slabe rezultate
- Prva odobrena CAR T-celična terapija pa je bila leta 2017 - **tisagenlecleucel (Kymriah)**
- CAR T-celična terapija je imunoterapija, pri kateri ustvarimo novo T celico („živo zdravilo“), katere antitumorski učinek je lahko prisoten več mesecev (let) po aplikaciji.

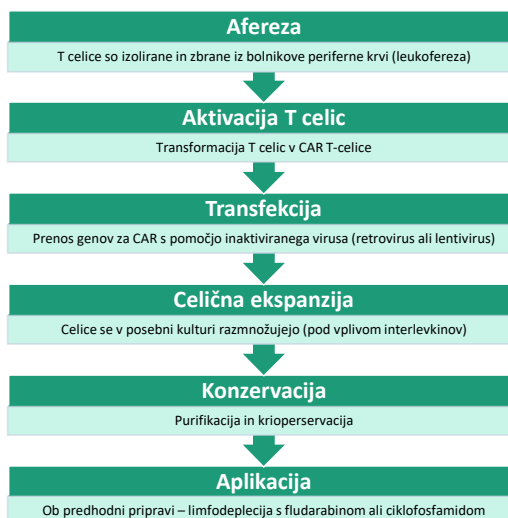
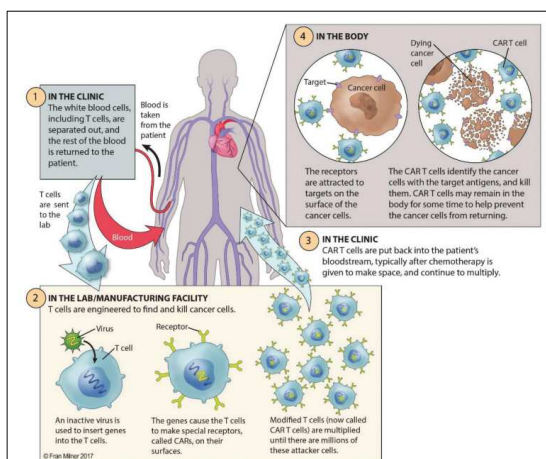
Zgradba in mehanizem



Kochenderfer, J. N. & Rosenberg, S. A. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013

- Vse trenutno odobrene CAR T terapije za zdravljenje B celičnih limfomov vsebujejo anti-CD19-antigen vezavno domeno.
- CAR T-celice prepoznajo in napadejo B limfocite, ki izražajo CD-19 (zdravi in maligni B limfociti)
- Ko pride do vezave med CAR T-limfocitom in CD-19, se CAR-T limfocit aktivira neodvisno od MHC.
- Sedaj so v uporabi t.i. CAR T-celice druge generacije, ki vsebujejo ko-stimulativno domeno.
- Ko-stimulativna domena je odgovorna za okrepljen citotoksični efekt, proliferacijo T celic, sproščanje citokinov in za vzdrževanje antitumorskega odgovora.

Izdelava CAR T-celične terapije



Leukemia and Lymphoma Society. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell Therapy Fact Sheet No. 27. April 2012

Indikacije

- Zaradi možnih resnih zapletov šele po več kot 1 liniji zdravljenja

- Trenutno odobrena zdravljenja za:

❖ DVCBL

❖ Visokomaligni B celični limfom

❖ Primarni mediastinalni velikocelični B celični limfom

❖ Folikularni limfom

❖ Limfom plaščnih celic

❖ Multipli mielom

❖ Akutna limfoblastna levkemija (ALL) – otroci in mladi odrasli do 25.leta

Name	Indication	Date of FDA Approval	Manufacturer	Trial Data Reported
Tisagenlecleucel	Pediatric and young adult (age ≤ 25) R/R acute lymphoblastic leukemia	August 30, 2017	Novartis	Pivotal ELIANA ¹ and real world ²
Axicabtagene cilteucel	R/R large B-cell lymphoma (DLBCL, PMBCL, high-grade B-cell lymphoma, transformed FL)	October 18, 2017	Kite Pharma	Pivotal ZUMA-1 ¹ and real world ²
Tisagenlecleucel	Adult R/R DLBCL	May 1, 2018	Novartis	Pivotal JULIET ¹ and real world ²
Brexucabtagene autoleucel	Mantle cell lymphoma	July 24, 2020	Kite Pharma	Pivotal ZUMA-2 ¹
Lisocabtagene maraleucel	R/R large B-cell lymphoma	February 5, 2021	Juno Therapeutics	Pivotal TRANSCEND NHL001 ¹
Axicabtagene cilteucel	R/R FL	March 5, 2021	Kite Pharma	Pivotal ZUMA-5 ¹
Idecabtagene vicleucel	Multiple myeloma	March 26, 2021	BMS and Bluebird Bio	Pivotal KarMMa (not published)

Abbreviations: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FDA, U.S. Food and Drug Administration; FL, follicular lymphoma; PMBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma; R/R, relapsed/refractory.

Trenutno potekajo študije (faza 1 in 1/2) za CAR-T celično terapijo pri KLL, AML, T-celičnih limfomih in HL ter tudi pri številnih solidnih malignomih.

Učinkovitost CAR T-celične terapije (1)

Tisagenlecleucel: relaps/refraktorni DVCBL ≥2 linijah

❖ JULIET študija: multicentrična, single-arm, faza 2 klinična študija, 93 bolnikov

- ORR 52%, od tega 40% CR.
- 90% bolnikov s CR je bilo živih po 1 letu

❖ Chong et al: 38 bolnikov, 5-letni izidi: median DOR 61 mesecev, PFS 31%

- Študija dokazala tudi dolgoletno prisotnost CAR T-celic (PCR) pri 50% bolnikih s CR

Učinkovitost CAR T-celične terapije (2)

Lisocabtagene maraleucel: relaps/refraktorni DVCBL ≥ 2 linijah

❖ TRANSCEND NHL 001: multicentrična, multikohortna, single-arm, faza 2 klinična študija, 256 bolnikov

- ORR 73%, od tega 53% CR; mPFS 6,8 mesecev

Učinkovitost CAR T-celične terapije (3)

Axicabtagene ciloleucel: relaps FL (≥ 2 linijah)

❖ Študija ZUMA-5: multicentrična, single-arm, faza 2 klinična študija;

- Vključenih 84 bolnikov (močno pretretirani, več kot polovica prejela več kot 3 linije zdravljenja)
- ORR 94%; 80% CR;
- OS po 1.letu 93%, PFS 74%

Učinkovitost CAR T-celične terapije (4)

- **Brexucabtagene Autoleucel:** relaps MCL (po antraciklinih, anti-CD20 terapiji, bendaumustinu ali BTKi)
- ❖ ZUMA-2: single-arm, international, open-label, faza 2 klinična študija
- Vključenih 68 bolnikov: ORR of 93%, od tega CR 67%. 57% bolnikov je po medianen času spremljanja 12 mesecev (7-32) ostalo v remisiji.

Učinkovitost CAR T-celične terapije (5)

- Trenutno potekajo randomizirane, faze 3 klinične študije, ki primerjajo CAR T-celično terapijo s standardom v 2.liniji relapsa DVCBL.

Neželjeni učinki

❖ Akutni zapleti:

- prehodne/perzistentne citopenije,
- sindromom sproščanja citokinov (CRS),
- nevrotoksičnost zaradi imunskih efektorskih celic (ICANS),
- hemofagocitni sindrom.

❖ Pozni zapleti:

- aplazija B celic,
- hipogamaglobulinemija.

- *Zahtevno in drago zdravljenje (okrog pol milijona evrov).*

	Tisagenlecleucel for ALL ^{1*}	Tisagenlecleucel for DLBCL ^{1*}	Axicabtagene Ciloleucel for DLBCL ^{1**}	Lisocabtagene Maraleucel for DLBCL ^{1**}	Brexucabtagene Autoleucel for MCL ^{1**}	Idecabtagene Vicleucel ^{1**}
Adverse Events of Interest²						
Any CRS (%)	77	58	92	42	91	84
Grade ≥ 3 CRS (%)	46	22	11	2	15	5
Any neurologic toxicity (%)	40	21	67	30	63	18
Grade ≥ 3 neurologic toxicity (%)	13	12	32	10	31	3
Grade ≥ 3 hypotension	20	9	14	3	22	NR
Required supplemental oxygen/hypoxia	44	24	11	10	21	NR
Grade 5 events attributable to treatment (%)	4.0	0	1.9	2.6	2.9	3.1
Grade ≥ 3 infections (%)	27	20	28	12	32	22

Neželjeni učinki - obravnava

- Skrben monitoring nad bolniki (7-47% bolnikov potrebuje IT).
- Hitra prepoznavna in ukrepanje.
- Antagonist IL-6 receptorja (tocilizumab) za hud CRS.
- Kortikosteroidi za ICANS in refraktaren CRS (kortikosteroidi zmanjšajo učinkovitost CAR-T terapije)
- Uporaba ostalih imunosupresornih zdravil (anakinra) manj raziskana in povezana z drugimi zapleti.
- Uporaba filgrastima ali pegfilgrastima na individualni osnovi.

Zaključki

- CAR T-celične terapije omogočajo trajnejše remisije pri ponovitvah B celičnih limfomov po več linijah zdravljenja.
- Od leta 2017 tako skupno 5 odobrenih CAR T-celičnih terapij, 4 od tega za B celične NHL.
- V Slo odobren s strani ZZSZS samo tisagenlecleucel za ALL in DVCBL.
- Trenutno ni na voljo head-to head študij.
- CAR T-celična terapija odobrena na osnovi majhnih, faze 2, single-arm študij.
- Novi zapleti – predvsem huda CRS in ICANS.
- Prihodnost:
 - uporaba tandemskih CAR-T (CD 19/CD20),
 - uporaba v zgodnejših linijah,
 - boljši nadzor nad zapleti.

Pregled dosedanjih izidov CAR T terapije pri bolnikih z velikoceličnimi limfomi B

Karla Berlec, dr.med.
Asist. Dr. Lučka Boltežar, dr.med.

7.10.2022

OI LJ



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

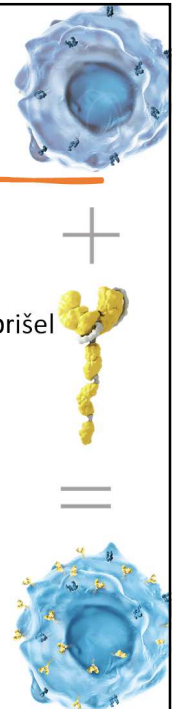


Od sredine leta 2020...

...na konziliju KO za hematologijo UKC Ljubljana predstavljenih **10 bolnikov**:

- 2 sta bila zavrnjena, za enega izmed niju predlagana avtologna PKMC, do katere ni prišel zaradi progressa bolezni
- 8 sprejetih bolnikov:
- pri 3 bolnikih je že prej prišlo do progressa bolezni in niso dosegli CarT terapije.

Pri 5 bolnikih izpeljana **CarT terapija**



Starost bolnikov

- Mediana starost bolnikov **ob predstavitvi na konziliju:**

49,5 let (razpon 35 – 72 let).

- Mediana starost bolnikov z **izpeljano CarT terapijo:**

40 let (razpon 35-71 let),

bolniki stari 35, 39, 40, 48 in 71 let.



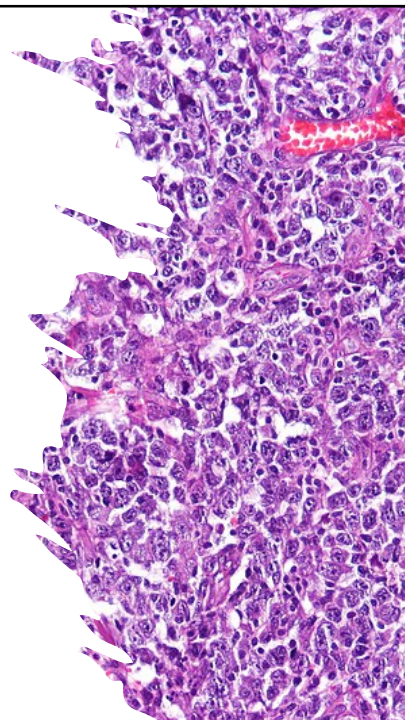
Histološke diagnoze

Predstavljeni bolniki na konziliju:

- 4 - transformiran FL v DVCBL,
- 3 - DVBL,
- 1 - transformiran drobnocelični limfom v DVCBL,
- 1 - hodgkinov limfom limfocitne predominance v DVCBL,
- 1- primarni mediastinalni B limfom.

Diagnoze bolnikov z opravljeno CarT terapijo:

- 3 - transformiran FL v DVCBL,
- 1 - DVCBL,
- 1 - primarni mediastinalni B limfom.



Predhodno zdravljenje

- Vsi po **2. linijah terapije**.
- Izjema - 1 bolnica, po 5. liniji zdravljenja
- razlog zavrnitve KO za hematologijo UKC Ljubljana (sicer stara 60 let in v dobrem PS po WHO).



PS po WHO

Predstavljeni bolniki na konziliju :

5 bolnikov PS po WHO **0**,

5 bolnikov PS po WHO **1**

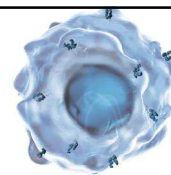
Bolniki z opravljeno CarT terapijo:

4 bolniki PS po WHO **0** in

1 bolnik PS po WHO **1**.

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on selfcare. Totally confined to bed or chair.
5	Dead

Pri 5 bolnikih izpeljana CarT terapija



Bridging terapija:

- IGEV (2x),
- brentuximab-R-IGEV,
- R-DHAP in
- GEmOx.

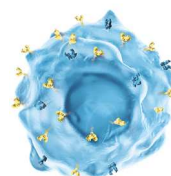
Izvedba CarT terapije:

- 1 bolnik v letu 2020,
- 2 bolnika v letu 2021,
- 2 bolnika v letu 2022.

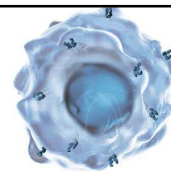
+



=



Pri 5 bolnikih izpeljana CarT terapija



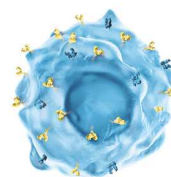
2 bolnika brez progressa po CarT terapiji

- V obeh primerih transformiran FL v DVCBL

+



=



Pri 5 bolnikih izpeljana CarT terapija

3 bolniki progres po CarT terapiji:

- Pri **prvem bolniku** - progres 8 mesecev po opravljeni terapiji, na plevri apikalno, ponovno visoko maligni B celični limfom, po morfologiji ustrežal DVCBL. Bolnik je dobil dva ciklusa Pola-Benda in je v CR.
- Pri **drugem bolniku** - progres že ob prvi kontroli tri mesece po CarT – difuzni velikocelični B limfom in trenutno prejema terapijo Pola-Benda-Venetoklaks, ob zadnji evalvaciji v CR.
- Pri **tretjem bolniku** - masiven progres že na PET-CT 4 tedne po CarT, začel R-Pola-Benda, a žal hitro umrl.

Alogenična transplantacija pri limfomih, infuzija donorskih limfocitov in tumorske vaccine

dr. Tanja Južnič Šetina, dr.med
Onkološki Inštitut, Ljubljana
7.10.2022

Presaditev perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC)

- **Hematopoetična presaditev matičnih celic** je termin, ki zajema serijo postopkov v kateri bolnik prejme kemoterapijo in/ali obsevanje, čemur sledi infuzija hematopoetičnih matičnih celic
- PKMC je danes eden od učinkovitejših načinov zdravljenja, predvsem malignih krvnih bolezni
- **Krvotvorna matična celica** - multipotentna matična celica, iz katere nastajajo vse krvne celice, tako mieloične vrste (monociti, makrofagi, granulociti, bazofilci, eozinofilci, eritrociti, megakariociti/trombociti) kot limfocitne vrste (limfociti T in B, naravne celice ubijalke). Pri odraslem se te celice nahajajo v kostnem mozgu.
- poznamo avtologno in alogenično presaditev KMC

Zbiranje KMC:

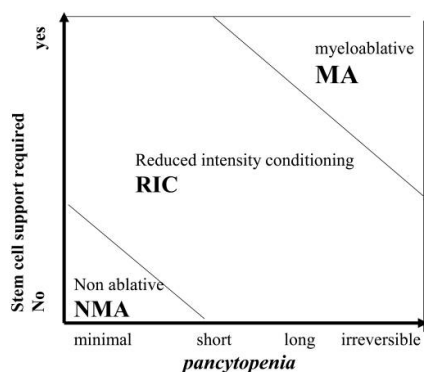
- **iz periferne krvi** v >90% (periferne KMC), po predhodni stimulaciji z rastnimi dejavniki nevtrofilcev (postopek zbiranje KMC – citafereza, poteka na RS za transfuzijsko medicino)
- **kostni mozeg**
- **popkovnična kri** (po rojstvu iz popkovnične vene), shranimo za sorodno, nesorodno ali avtologno PKMC

Alogenična presaditev

- Za alogenično presaditev uporabimo matične celice skladnega darovalca v antigenih sistema HLA
 - darovalec sorodnik - sorodna alogenična presaditev (brat,sestra)
 - darovalec iz registra nesorodnih darovalcev - nesorodna alogenična presaditev.
 - potrebna je tipizacija bolnikov in donorjev

Mednarodni registri nesorodnih darovalcev krvotvornih matičnih celic **Slovenija-Donor** (slovenski register) v sklopu Zavoda RS za transfuzijsko medicino.

Priprava bolnika na alogenično PKMC



Priprava bolnika (kondicioniranje) - s kombinacijo citostatikov in/ali RT celega telesa

- intenzivno zdravljenje bolezni z namenom zmanjšanja bremena bolezni in obenem imunosupresija z namenom ugnездitve matičnih celic
1. **Mieloablativna (myeloablative conditioning)**
 - Povzroči ireverzibilno pancytopenijo, podpora z matičnimi celicami je obvezna
 2. **Ne-mieloablativna (non myeloablative conditioning)**
 - odmerki citostatikov nižji, citopenija minimalna, izkoristimo predvsem imunski učinek presadka na bolezen – reakcija presadka proti tumorju
 3. **Kondicioniranje z zmanjšano intenziteto (reduced intensity conditioning, RIC)**
 - citopenija je različna in različne dolžine, ni nujno ireverzibilna, ponavadi s podporo matičnih celic

Indikacije za alogenično PKMC

Starost

- alogenična sorodna PKMC za bolnike do 55 let
- alogenična nesorodna za bolnike < 45 let

Standardne indikacije

- **Limfomi:**
 - **Hodgkinov limfom, KLL, folikularni limfom, periferni T celični limfomi, DVCBL**
- akutna mieloična levkemija s standardnim ali visokim tveganjem v 1. remisiji in vse v 2. remisiji
- akutna limfoblastna levkemija
- mieloproliferativne neoplazme z levkemično transformacijo, primarna mielofibroza, huda aplastična anemija
- MDS z visokim tveganjem v 1. remisiji, konsolidacija ali zdravljenje refraktarne/ponovitve MDS
- KML – neodzivna na TKI
- redke prirojene krvne bolezni
- nehematološke indikacije

Splošni kriteriji za alogenično PKMC

Z diagnozo povezane indikacije
Ustrezní donör
Karnofsky performance status ≥ 70 za mieloablativno PKMC, ≥ 50 za nemieloablativno PKMC
•Ustrezna ledvična funkcija serumski kreatinin <177 micromol/L ali CrCl >50
•LVEF >35, primerna pljučna funkcija (DLCO > 35%), ustrezna jetrna funkcija
zadostna psihosocialna podpora
Starost: priporočeno <ul style="list-style-type: none">- mieloablativna alo-PKMC <55 years- nemieloablativna alo-PKMC in RIC <75 years

LVEF: iztisna frakcija LV ; DLCO: difuzijska kapaciteta za CO

Kemoterapevtski protokoli za pripravo bolnika

Mieloablativni

- BEAM (BCNU, VP 16, citozin-arabinozid, melfalan): HL, NHL
- ciklofosfamid/TBI (12 Gy) : FL, akutne levkemije,
- ciklofosfamid/busulfan : akutne levkemije, KML
- HD melfalan : diseminirani plazmocitom

Nemieloablativni/RIC (starejši bolniki, relaps po 1. presaditvi)

- fludarabin/melfalan
- fludarabin/TBI (2 Gy)
- ciklofosfamid/busulfan

Alogenična transplantacija ?

- Je najverjetneje prva imunoterapija preizkušena na bolnikih in sega v leto 1956, ko je bila opravljena prva uspešna PKMC
- infundiranje genetsko podobnih (ne identičnih!) krvotvornih matičnih celic z namenom ponovne vzpostavitve hematopoeze in eradikacije preostalih malignih celic (z aloreaktivnimi celicami T) t.i. graft versus (lymphoma) response
- Neželen učinek je delovanje teh celic T na zdrava tkiva prejemnika t.i. graft versus host disease (akutni/kronični)
- Z razvojem tarčnega molekularnega zdravljenja in imunoterapije je prišlo pri zdravljenju predvsem B limfomov do pomembnih sprememb in premikov, zaradi česar je postala tradicionalna vloga alogenične transplantacije vprašljiva

DVCBL in alogenična PKMC

- redko uporabljena oblika zdravljenja R/R DVCBL zaradi visoke smrtnosti zaradi zdravljenja, ki je do 50%
- Indikacija: 4.linija zdravljenja, relaps po avtologni PKMC, relaps po CAR-T celični terapiji oz., nerazpoložljivost le-te
- Sorodna presaditev ima prednost pred nesorodno
- 3-letni RR, PFS in OS bolnikov po alogenični PKMC, ki so imeli ponovitev po predhodni avtologni PKMC 30%, 42%, and 54 %, TRM v 3-5 letih 30-50% (1, 2)
- Izhod bolezni je glede na kondicioniranje (mieloablativno ali nemieloablativno) primerljiv.

1. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29:1342.
2. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood*. 2012 Nov;120(20):4256-4262 .

Kronična limfatična levkemija in alogenična PKMC

- Kronična limfoproliferativna bolezen z akumulacijo neoplastičnih monoklonalnih limfocitov
- Alogenična PKMC predstavlja možnost ozdravitve z izkoriščanjem "graft-versus-leukemia (GVL)" učinka (imunske celice presadka prepoznajo in uničijo levkemične celice)
- V poštev pride le majhno število bolnikov (v osnovi je indolentni limfom pri starejših)
- Nemieloablativna /RIC priprava ima prednost pred mieloablativno (manjša toksičnost)
- 5-letni OS 50-60% (ne glede na citogenetiko)
- TRM 5 – 25%, 50% bolnikov ima GVHD
- zdravljenje ponovitev po ali-PKMC je uspešno v visokem odstotku z znižanjem imunosupresije in DLI zaradi "graft vs leukemia" učinka

1. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation and survival. *Exp Hematol*. 2004 Jan;32(1):28-35.
2. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3819.

Folikularni limfom in alogenična PKMC

- Indikacija: R/R FL, po več redih zdravljenja, zgodnji relaps po avto- PKMC, izčrpan kostni mozeg/mielodisplazija
- možnost ozdravitve z nemioloablavno alo-PKMC do 60% (indikacija vprašljiva glede na relativno visoko TRM in druge nove možnosti zdravljenja pri FL)
- TRM 15-25% (večinoma razlog GVHD in okužbe), pojavnost GVHD>50%
- 3-5-letni PFS 45-85%
- analiza podatkov (EBMT), 2001-2011; 1567 bolnikov R/R FL, vsi alogenična PKMC (HLA sorodni in nesorodni dajalci) (1):
 - rezultati; 5-letno OS- 61 %, PFS 52%, TRM 29%
 - Kronična GVHD 45% po 1 letu

1. Sureda A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer*. 2018;124(8):1733
2. Khouri IF, et al. Nine-Year Follow-up of Patients with Relapsed Follicular Lymphoma after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant and Autologous Transplant. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5847

Hodgkinov limfom, in alogenična PKMC

- Indikacije: relaps po avto-PKMC, zdravljenju z BV in samo parcialna remisija po imunoterapiji, oz relaps po avto-PKMC, če imunoterapija ni dosegljiva
- 3-letno OS 63%, PFS 39% RR 46% (1)
- alo-PKMC z mieloablavno pripravo; manjše število ponovitev TRM okrog 50%
- RIC/NMA-aloPKMC ima prednost pred mieloablavno (manjša toksičnost)

1. Marçais A, Porcher R, Robin M, Mohty M, et al. Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: a retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1467-75

PTCL, MCL in alogenična PKMC

- Indikacija PTCL: refraktarna bolezen, ponovitve
 - 5-letni OS 50-60 %, TRM 20-25 % (starejši mini- aloPKMC) (1)
- Indikacija MCL: 4. linija th., relaps po avto-PKMC, neuspešnost BTKi
 - vloga alo-PKMC ni jasna
 - opisane dolgotrajne remisije z nemieloablativno/RIC PKMC pri kemosenzitivnih bolnikih
 - TRM 17-25%, 5-letni OS 40-60% (2)

1. Smith SM, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3100
2. Fenske TS, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol.* 2014 Feb;32(4):273-81.

Zapleti po presaditvi

Zgodnji zapleti (v prvih 100 dneh po PKMC)

- akutna reakcija presadka proti gostitelju – aGVHD (acute graft versus host disease), ki nastane kot posledica aktivacije darovalčevih T-limfocitov proti antigenom prejemnika (najpomembnejši dejavnik tveganja je stopnja skladnosti antigenskega kompleksa HLA)
- prizadetost **kože** (izpuščaji, mehurji ali celo luščenje kože), **prebavil** (slabost, bruhanje, trebušni krči, izguba apetita in driska) in **jeter** (zlatenica).
- pojavi pri 25 % bolnikov po sorodni alogenični PKMC, pri nesorodni alogenični PKMC ta odstotek do 70% kljub zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili

Pozni zapleti (po 100 dneh)

- pogostejše virusne okužbe, npr. CMV pljučnica
- kronična GVHD (odgovorni limfociti T, ki so se razvili iz darovalčevih KMC); kaže se s kliničnimi znaki avtoimunskih bolezni; zdravimo jo z imunosupresivnimi zdravili.
- relaps maligne bolezni (v poštev pride zdravljenje s transfuzijo darovalčevih limfocitov, ki so odgovorni za reakcijo presadka proti levkemiji oz. malignomu)
- zastoj rasti pri otrocih, okvara endokrinih žlez, katarakta, sterilnost in večja pogostost sekundarnih tumorjev.

Infuzija donorskih limfocitov (DLI)

- Pri 10-40% s hematološko neoplazmo pride do ponovitve bolezni
- DLI je imunoterapija, ki jo (najpogosteje) uporabimo kot reševalno zdravljenje pri bolnikih z relapsom hematološke bolezni po alogenični TX ali pa (redkeje) kot konsolidacijsko terapijo pri bolnikih z visoko rizično boleznijo (MRD)
- Namen DLI je, da sproži "graft vs tumor" (GVT) efekt, kar vodi v remisijo bolezni; donorski limfociti T so sposobni prepoznati in napasti antigene na površini levkemičnih celic, kar sproži pri prejemniku močno imunsko reakcijo proti levkemičnim celicam (GVT); ponovna aktivacija izčrpanih neefektivnih T celic
- Najbolj je učinkovita je ob zgodnjem relapsu (laboratorijsko ugotovljen)
- Uporabimo jo lahko za relaps KML, AML, ALL, KLL, MDS, MM, HL, NHL

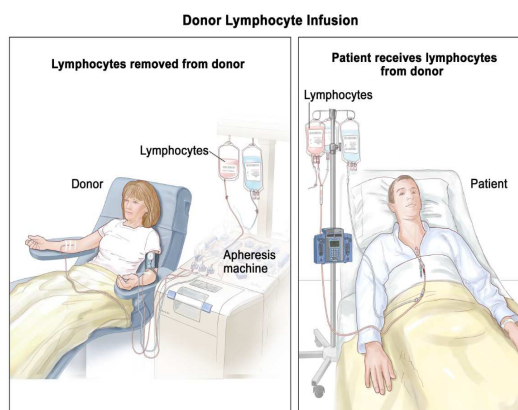
1. Wherry EJ. T cell exhaustion. Nat Immunol. 2011 Jun;12(6):492-9.
2. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. Blood. 2008;112(12):4371.

Infuzija donorskih limfocitov

- Limfocite se s procesom levkofereze zbere od prvotnega donorja in se jih infundira prejemniku
- DLI pri relapsu kronične faze KML povzroči trajne popolne remisije v več kot 75%
- limfomi, CR v 42-85% z 2-letnim preživetjem 35-70%

Zapleti DLI

- GVHD (nastanek ali poslabšanje) v 60-70% (DLI se odsvetuje bolnikom, ki že imajo na sterioide rezistentno GVHD, zaradi velike verjetnosti poslabšanja stanja)
- Hipoplazija/aplazija kostnega mozga v 20-40%



Deol A, Lum LG. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. Cancer Treat Rev. 2010;36(7):528.

Tumorske vakcine

- imunoterapija, pri kateri skušamo sprožiti sistemski imunski odgovor proti antigenom, ki jih izražajo tumorske celice ali pa so vsaj na tumorskih celicah prisotni v večjem številu, kot na celicah zdravih tkiv, in s tem imunski odgovor proti tumorskim celicam v celoti
- Ideja o tumorski vakcinaciji je stara več kot sto let in temelji na ugotovitvi, da je pri določenih bolnikih prišlo do spontane regresije tumorja ob prebolevanju aktivne okužbe
- S strani FDA sta bili odobreni 2 tumorski vakcine - sipuleucel-T (na kastracijo odporen rak prostate) in T-VEC (talimogene laherparepvec) za skupino bolnikov z inoperabilnim metastatskim melanomom
- Razvoj tumorskih vakcin največ obeta pri imunogenih tumorjih kot so MM, nedrobnocelični rak pljuč in drugih solidnih tumorjih
- Na področju zdravljenja B limfomov zaenkrat ni registriranih tumorskih vakcin
- pri R/R indolentnih limfomih (FL), v zadnjem času tudi DVCBL tečejo klinične raziskave; učinkovitost bi lahko izboljšala kombinacija z inhibitorji nadzornih točk.

1. Jian Liu, et al. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *Journal of Hematology & Oncology* (2022) 15:28
2. Zijun Y, et al. Therapeutic vaccines for aggressive B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec; 61(13): 3038–3051.

Imunomodulatorni učinki radioterapije

Gregor Kos

2. Limfomska šola

Imunoterapevtski pristopi pri zdravljenju limfoproliferativnih bolezni

Ljubljana, 7. oktober, 2022

Možno navzkrižje interesov

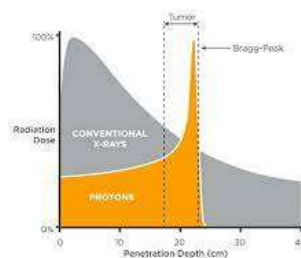
- **Sem radioterapevt ...**
 - ukvarjam se z bolniki in žarki/delci
 - praviloma zapostavljam imunobiologijo
 - celični mehanizmi so zame nočna mora

Oris

- **Obsevanje in imunski odziv**
- **Mehanizmi**
 - **Imunostimulacija in imunosupresija**
- **Determinante**
- **Perespektiva**
 - **Prepletanje imuno- in radioterapije?**

Obsevanje: Zakaj?

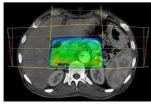
- **50 % bolnikom z rakom je obsevanih**
 - različni nameni (kurativno, paliativno)
 - različne oblike (zunanje obsevanje, brahiterapija)
 - različne tehnike obsevanja
 - konvencionalna
 - stereotaktična
 - s protoni/z ogljikom



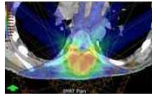
Baskar R et al. Int J Med Sci. 2012;9(3):193-9.

Obsevanje: Kako?

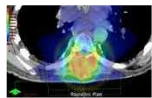
Tehnike obsevanja (konvencionalne)



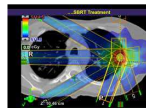
3D
obsevanje iz 3-4 kotov
nemoduliran (npr. kvadratni) žarek



IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy)
iz več kotov
moduliran (prilagojena intenziteta v preseku)



VMAT (Volumetric Modulated Arc-therapy)
obsevanje v krožnici (iz vseh kotov)
žarek ves čas moduliran in se spreminja



SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy)
podobno 3D, iz več kotov
nemoduliran visokoprecizni

Obsevanje in imunski sistem

- **Obsevanje in imunski sistem**
 - ugodni učinki: imunomodulacija
 - neugodni učinki: imunosupresija

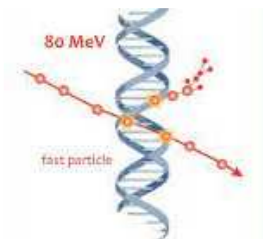
Baskar R et al. Int J Med Sci. 2012;9(3):193-9.

Poškodba DNA: *sine qua non* obsevanja

Gostota ionizirajočega prenosa energije (Linear Energy Transfer)

Low-LET

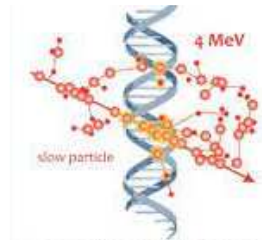
manj ionizacij na enoto dolžine



Enostavne poškodbe DNA
(lažje popravljive)

High-LET

veliko ionizacij na enoto dolžine



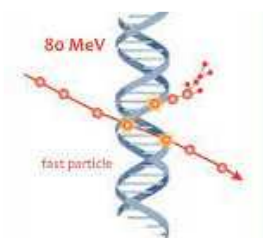
Kompleksne poškodbe DNA
(težje popravljive)

Poškodba DNA: *sine qua non* obsevanja

Gostota ionizirajočega prenosa energije (Linear Energy Transfer)

Low-LET

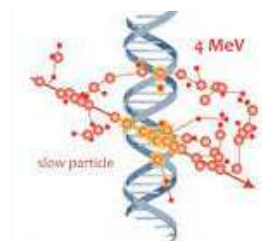
manj ionizacij na enoto dolžine



Popravljalni mehanizmi DNA
izrez in nadomeščanje nukleotidov

High-LET

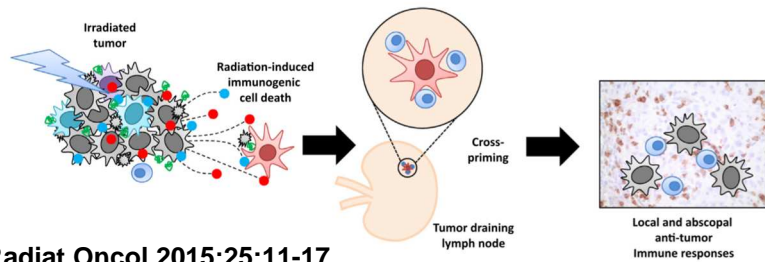
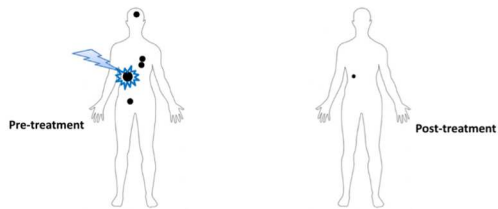
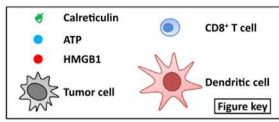
veliko ionizacij na enoto dolžine



Homologna rekombinacija in
nehomologno zlepljanje koncev

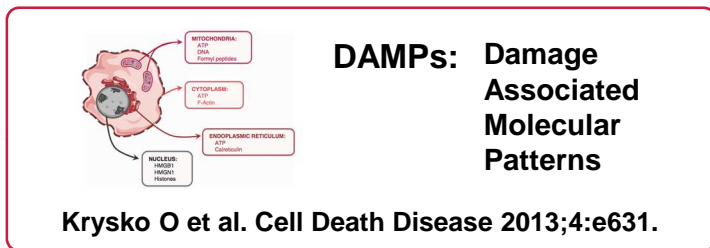
Intenzivnejši
imunski
odziv (?)

Imunski odziv na obsevanje



Golden E, Apetoth L. Semin Radiat Oncol 2015;25:11-17.

Imunski odziv na obsevanje

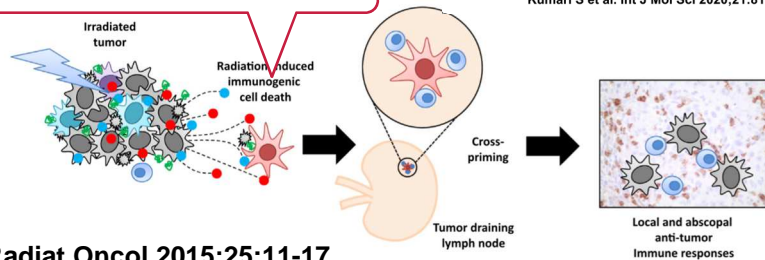


- Antigeni uničenih tumorskih celic
- Segmenti okvarene DNA
- Lokalni učinki tumorske destrukcije

IMUNSKI ODZIV NA OBSEVANJE

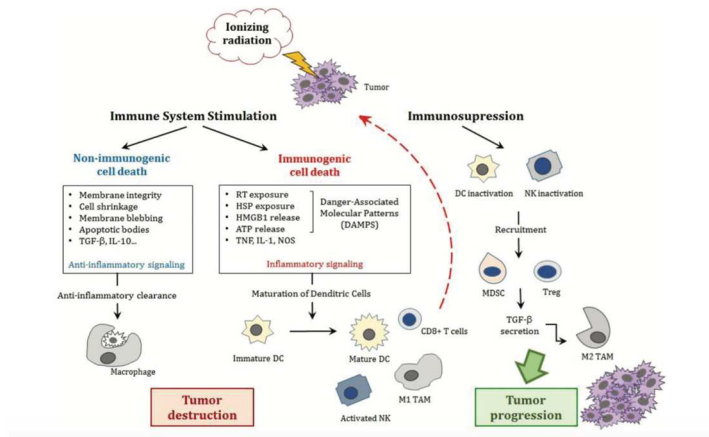
- Neposredni (lokalni)
- Oddaljeni (abskopalni)?
- Nespecifični
- Specifični

Kumari S et al. Int J Mol Sci 2020;21:8151



Golden E, Apetoth L. Semin Radiat Oncol 2015;25:11-17.

Imunski odziv na obsevanje



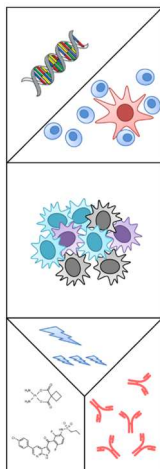
- Navidezni paradoks?
 - Imunostimulacija
 - Imunosupresija



- Različni bolniki
- Različni tumorji
- Različna zdravljenja

de Andrade Carvalho H, Correa Villar R. Clinics 2018;73(suppl 1):e557s

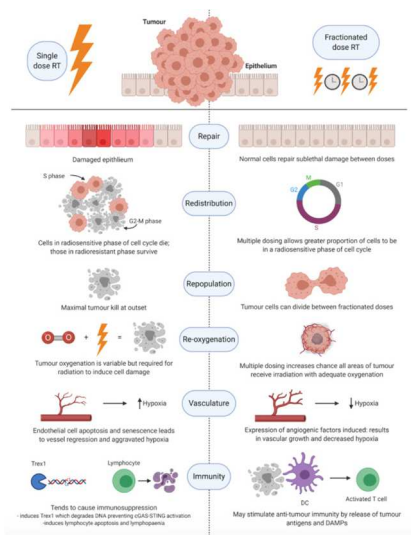
Imunski odziv na obsevanje: Determinante



- **Značilnosti bolnika**
 - Mehanizmi popravljanja DNA
 - Odzivnost imunskega sistema
- **Značilnosti tumorja**
 - Imunomodulatorno tumorsko mikrookolje
 - tumorska stroma, žilje, fibroblasti, infiltracija s celicami itd.
- **Značilnosti zdravljenja**
 - Kemoterapija
 - Imunoterapija
 - Obsevanje — doza in frakcionacija

Golden E, Apetoth L. Semin Radiat Oncol 2015;25:11-17.

Imunski odziv na obsevanje — frakcioniranje?

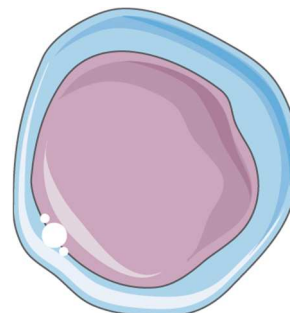


- Frakcioniranje doze teoretično boljše — 5R+
 - poprava (repair)
 - redistribucija (redistribution)
 - repopulacija (repopulation)
 - reoksigenacija (reoxygenation)
 - revaskularizacija (revascularisation)
 - imunomodulacija
- Flash radiotherapy?
 - Usmerjanje obsevalnih naprav v precizno visokodozno obsevanje

Golden E, Apeth L. Semin Radiat Oncol 2015;25:11-17.

Imunski odzvi na obsevanje: Kompleksnost radiosenzitivnosti in radiorezistence imunskih celic

- Mirujoči limfociti **bolj občutljivi** od aktivnih
- B-limfociti **zelo občutljivi**
- Regulatorni T-limfociti **bolj odporni** od ostalih
- Makrofagi **bolj odporni** na obsevanje od monocitov



Donlon NE et al. [Cancer Letters](#) 2021;502:84-96

Imunski odziv na obsevanje: *Kompleksnost molekularnih mehanizmov*

- Tumorska smrt → imunski odziv
- Infiltracija in aktivacija T-celic CD8+
- Abskopalni učinek (imunski odziv na lokalni tumor → odziv na oddaljene tumorske mase)
- cGAS-STING mehanizem
 - sproščena DNA → aktivacija cGMP-AMP sintaza (cGAS) → stimulacija interferonske gene (STING)
 - paradokсни učinek (>18 Gy — tj. SBRT pri majhnih tumorjih)
- povečana ekspresija PD-L1
 - radiorezistenca
 - imunosupresija

Donlon NE et al. [Cancer Letters](#) 2021;502:84-96

Imunski odziv na obsevanje: *Prepletanje molekularnih mehanizmov*

- Tumorska smrt → imunski odziv
 - Infiltracija in aktivacija T-celic CD8+
 - Abskopalni učinek (imunski odziv na lokalni tumor → odziv na oddaljene tumorske mase)
 - cGAS-STING mehanizem
 - sproščena DNA → aktivacija cGMP-AMP sintaza (cGAS) → stimulacija interferonske gene (STING)
 - paradokсни učinek (>18 Gy — tj. SBRT pri majhnih tumorjih)
 - povečana ekspresija PD-L1
 - radiorezistenca
 - imunosupresija
- Ugodne interakcije med ZKT in radioterapijo
- Domnevno bolj izražena pri hipofrakcioniranju

Donlon NE et al. [Cancer Letters](#) 2021;502:84-96

Imunski odziv na obsevanje:

Klinične raziskave prepletanja imuno- in radioterapije v teku

Table 1 - Currently open clinical trials of immunotherapy and radiation (available at www.clinicaltrials.gov, Dec 2017).

ID / Study title	Tumor site / stage	Treatment combination	Country
NCT0113851	Lung cancer metastatic	RT 35Gy / 10 fractions	China
NCT0332424	Abscopal Effect of Radiation in Combination With rHGM-CSF for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	IT rHGM-CSF	
NCT0332424	Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immuno-Radiation Abscopal Effect in Patients With Metastatic Cancers (IRAM)	SBRIT for metastatic: 45Gy / 3 fractions (hepatic and pulmonary) 25Gy / 3 fractions (bone) 33Gy / 3 fractions (extra-cranial) IT Thymosin- α 1	France
NCT0242137	Abscopal Effect for Metastatic Small Cell Lung Cancer	RT 35Gy / 10 fractions	China
NCT0233988	Abscopal Effect for Metastatic Colorectal Cancer	IT Thymosin- α 1	China
NCT0242930	Abscopal Effect for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	RT 35Gy / 10 fractions	China
NCT0330862	Induction of Immune-mediated Abscopal Effect Through Stereotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors	IT Thymosin- α 1 RT SBRIT (recommended optimal dose)	France
NCT0234709	Phase III Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Fixed Dose Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Dose Limiting Toxicity and Abscopal Effect	IT Anti PD-1 + anti-CTLA-4 SBRIT (D dose level): 2 / 3 fractions 36Gy / 3	
NCT0262395	A Study of SBRIT in Combination With rHGM-CSF for Stage IV NSCLC Patients Who Failed in Second-line Chemotherapy	IT TKIs RT SBRIT 50Gy / 5 fractions	
NCT0260583	Trial of SBRIT With Concurrent Ipilimumab in Metastatic Melanoma	IT rHGM-CSF RT SBRIT (D dose level): 36Gy / 3 fractions 36Gy / 3 fractions 36Gy / 3	
NCT0282094	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer	IT anti-CTLA-4 RT SBRIT (D dose level): 30Gy / 3 fractions 36Gy / 3	
NCT0256225	Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Metastatic Breast Cancer (PERM)	IT Anti PD-1 RT 36Gy / 3 fractions	
NCT0238871	LY2157299 (LY2157299) and Radiotherapy in Metastatic Breast Cancer	IT Anti PD-1 RT 36Gy / 3 fractions	
NCT0297670	SBRIT Combination With rHGM-CSF and Tx1 for Stage IV NSCLC Patients Who Failed in Second-line Chemotherapy	IT TGF- β receptor inhibitor RT SBRIT 50Gy / 4-10 fractions	
NCT0115139	GEM STUDY: Radiation And Yervoy in Patients With Melanoma and Brain Metastases (GRAV4)	IT rHGM-CSF RT 30Gy / 10 fractions (whole brain) IT anti-CTLA-4	Spain

Abbreviations: RT, radiotherapy; IT, immunotherapy; SBRIT, stereotactic body radiotherapy; ADCC, antibody-dependent cell cytotoxicity; rHGM-CSF, recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor; TGF- β , tumor growth factor-beta; anti-CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; anti-PD-1, anti-programmed cell death-1.

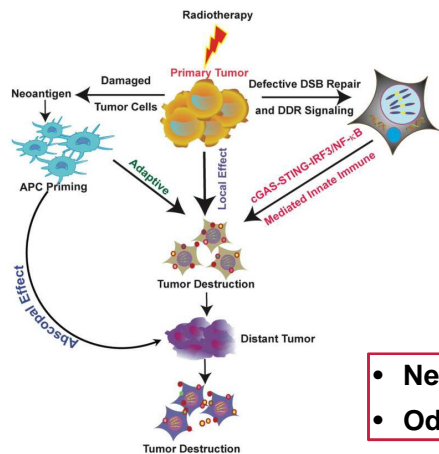
- Ugodne interakcije med ZKT in radioterapijo
- Domnevno bolj izražena pri hipofrakcioniranju

de Andrade Carvalho H, Correa Villar R. Clinics 2018;73(suppl 1):e557s

Sporočila za domov

- Tehnologija radioterapije — preciznejša, varnejša, tj. ohranjanje zdravega tkiva in visoke ablacijske doze v tumor
 - Imunski odziv na radioterapijo je kompleksen
- Tehnologija imunoterapije — preciznejši, varnejši imunoterapevtiki
- Medsebojno delovanje se še raziskuje
 - paradoksní učinki imunostimulacije vs. imunosupresije ↔ razlike v bolnikih, tumorjih in zdravljenjih
 - lahko vpliva na izide imunoterapije in radioterapije
 - interakcije med novjšimi metodami in so obetajoče
 - prilagajanje radioterapije: hipofrakcionacija je bolj učinkovita ob ZKT?

Imunski odziv na obsevanje



- Antigeni uničenih tumorskih celic
- Segmenti okvarene DNA
- Lokalni učinki tumorske destrukcije

IMUNSKI ODZIV NA OBSEVANJE

- Neposredni (lokalni)
- Oddaljeni (abskopalni)?

- Nespecifični
- Specifični

Kumari S et al. Int J Mol Sci 2020;21:8151

DOGODEK "2. LIMFOMSKA ŠOLA" SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

OKTAL PHARMA

ROCHE

SWIXXBiopharma

MSD

TAKEDA

LEK

NOVARTIS

AMGEN

KRKA



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica