

CART

Immunterapi – ett alternativ vid lymfom

David Erixon
Överläkare
Hematologsektionen
Medicinkliniken Sundsvalls Sjukhus
230530

 Region
Västernorrland

www.rvn.se

1

Immunterapi

Immunterapi är begrepp som innebär ett sätt att få kroppens immunförsvar att angripa cancerceller. Att utnyttja kroppens immunförsvar mot cancerceller är ett område där utvecklingen gått framåt med stormsteg på senare år.

Cancerceller har egenskaper som kan hämma immunförsvaret från att elimineras och på så sätt överleva i kroppen. Genom att bryta denna hämning, stimulera eller trimma vårt immunförsvar att känna igen cancerceller kan immunförsvaret angripa cancercellerna.

Det finns nu flera läkemedel som är framtagna inom immunterapin.

Nobelpris 2018 till James P Allison (USA) och Tasuku Honjo (Japan) för deras upptäckter av hur immunsystemet kan användas för att attackera cancerceller.

 Region
Västernorrland

www.rvn.se

2

Immunterapi

Immunterapi är således en immunologisk behandling och innefattar flera grupper av behandling såsom

- Allogen benmärgstransplantation
- Antikroppar som stimulerar immunsystemet. Mest potent är CTLA-4, PD-1 och PDL-1 antikroppar (främst inom solida tumörer)
- Bispecifika antikroppar
- **CAR-T-celler**

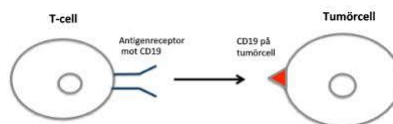
3

CAR-T cells

CAR-T = Chimeric Antigen Receptor T cells

CAR T-cells-behandling använder sig av en chimär antigenreceptor (CAR) som man sätter in i en T-cell. Denna T-cell känner då igen antigen på tumörcellerna och kan då angripa och döda tumörcellen.

Riktade mot CD19, som uttrycks av nästan alla B cellslymfom samt B cells leukemier. Hittills mest studerad vid R/R Diffust storcelligt B cellslymfom (DLBCL) och Akut lymfatisk leukemi som idag utgör indikation för behandling.



4

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Incidensen är knappt 600 fall per år i Sverige, vilket gör DLBCL till den vanligaste lymfomet (utgör ca 25-30 % av alla lymfom). Åldern är den viktigaste riskfaktorn och medianålder vid diagnos är 70 år och är något vanligare hos män. Tillhör våra aggressiva Non-Hodgkins lymfom.

Standard behandlingen idag utgörs av R-CHOP (Rituximab, Cyklofosamid, Doxorubicin, Vinkristin och Prednisolon) dvs anti CD20 antikropp och kombination av olika cellgifter.

Men primärbehandlingen botas idag upp mot 70 % av patienterna.

Ca en tredjedel av patienterna reciderar dock efter primärbehandlingen och idag finns flera olika recidivbehandlingar med olika kombinationer av cytostatika. De som går i remission av sviktbehandling och som yngre och utan samsjuklighet kan gå vidare till autolog stamcellstransplantation, samt ett fåtal till allogen stamcellstransplantation. Av de med recidiv kan några botas med behandling.

Dock är flera patienter äldre och har samsjuklighet gör att de inte kan är aktuell för stamcellstransplantation, för dessa tillsammans med de med refraktär sjukdom har tidigare behandlingsalternativ varit begränsade och dåligt prognos. Ett medicinsk behov har funnits om bättre behandling för dessa.

CAR-T celler

CAR-T 19 har blivit ett nytt alternativ för patienter med återfall/refraktär sjukdom efter svikt på ≥ 2 linjers cytostatikabehandling. CAR-T 19 är en immunologisk behandling som utnyttjar kroppens egna T-lymfocyter som omprogrammeras till att angripa lymfomcellerna.

Idag finns dessa registrerade preparat:

Yescarta[®] (Axikabtagen-ciloleucel)

Kymriah[®] (Tisagenlekleucel)

(Breyanzi[®] (Lisokabtagen-maraleucel)

Hur går CART behandlingen till?

Patientens egna T-celler skördas via leukaferes.

T-cellerna modifieras genetiskt på laboriet med hjälp av en vektor. Vektorn förs in i kärnan med hjälp av ett retrovirus.

Uppodling av CAR T-celler sker därefter under 3-4 veckor i ett risklaboratorium. Ofta krävs behandling med cytostatika/strålning för att hålla lymfom i stabil fas, dvs konsoliderande.

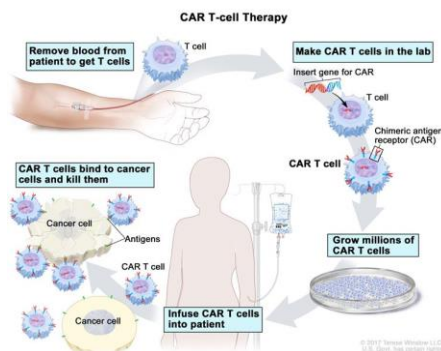
Behandling:

Cytostatika (oftast **fludarabin/cyklofosamid**) ges under 3 dagar, detta för att avlägsna de regulatoriska T-cellerna som skyddar tumörcellerna från angreppet av CAR-T-cellerna.

CAR-T-cellerna ges tillbaka dag 4 genom en infusion intravenöst
Noggrann observation och blodprovstagning under första veckan när CAR-T-cellerna tillväxer och kan ge biverkningar.

7

CAR-T celler



8

CAR-T efter infusionen

CAR-T-cellerna aktiveras när de känner igen antigenet på tumörcellerna. CAR-T-cellerna förökar sig snabbt *in vivo* och dödar tumörcellerna med cytotoxiska molekyler.

CAR T-cellerna lever vidare under en period och kan vara svåra att mäta efter en tid. Effekt av behandlingen tycks kunna kvarstå trots att CAR-T-cellerna inte längre kan påvisas. Efter injektionen av CAR-celler observeras patienten noga med tanke på biverkningar.

Biverkningar

Cytokinstorm (CRS)

I samband med att T-cellerna dödar tumörcellerna och expanderar produceras olika cytokiner, t ex interleukin-6, vilket kan ge biverkningar i form av *cytokine releasing syndrom*, CRS. Symtomen är influensaliknande och kan variera i allvarlighetsgrad. CRS kan ge feber, hypotension, koagulopati, mutliorgansvikt, och i enstaka fall vara livshotande.

Cytokinstormen inträffar oftast första veckan efter behandlingen och är vanligare ju större tumörbörda som finns när behandlingen ges. En annan riskfaktor är en pågående infektion. Behandling med understödjande behandling, Tocilizumab (RoActemra – IL 6 hämmare) och steroider.

Neurologiska biverkningar (ICANS - Immun effector cell-associerad neurotoxicitetssyndrom)

Neurologiska biverkningar i form av symtom från centrala nervsystemet med övergående mental påverkan såsom förvirring och afasi förekommer men även krampor. I enstaka fall har detta varit livshotande. Trolig orsak är skador i blodkärlens väggar. Vanligare ju större tumörbörda som finns när behandlingen ges. Neurologiska biverkningar kommer oftast 1-3 veckor efter behandling.

Hypogammaglobulinemi

Vid behandling med CAR-19 kan de friska B-cellerna försvinna och ge en kvarstående hypogammaglobulinemi och kan vid infektionskänslighet behandlas med injektioner av gammaglobulin.



Uppföljning efter CAR-T behandling

Kontakt med vården 1g/vecka första 6 veckorna. Regelbundna provtagning (CRP, blodstatus, leverstatus, elektrolyter och kreatinin)

Efter 6 veckor och därefter var tredje månad: immunoglobuliner

Vid lymfom: kontroll av Pet/CT eller CT efter 5-6 veckor och därefter var tredje månad

Uppföljning i 15 år efter behandling enligt Läkemedelsverket



Framtiden?

Andra hematologiska maligniteter är också kandidater för CAR-T behandling.

Tidiga studier på myelom visar att antigenet *B-cell maturation factor* (BMCA) är mycket lovande.

Andra potentiella antigen är CD22 (ALL och lymfom), CD123 (myelodysplastiskt syndrom) och CD30 (Hodgkins lymfom).

Vid solida tumörer har än så länge CAR T-celler inte varit framgångsrik behandling.

En utveckling är att tillverka CAR-celler som är riktade mot flera mål.

Nackdelar

Stora nackdelen är kostnaden: 3-4 miljoner kr per behandling.

NT rådets rekommendation

Yescarta[®] (Axikabtagenciclucelel) Rekommenderas av NT-rådet för behandling av pediatrika och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (B-ALL) som är refraktär, recidiverande efter transplantation, eller vid andra eller senare recidiv.

Kymriah[®] (Tisagenlecleucel) refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.

13

Immunterapi (CART)

Vid hematologsektionen i Sundsvall har vi haft tre aktuella patienter som varit aktuell för CART celler. En avled i väntan på behandling, två patienter har genomgått behandlingen och är idag båda i remission.

Sundsvall

Elisabeth hade en tumör stor som en handboll i magen – cancerfri efter unik behandling

3 februari 2022 10:00

När hon äntligen kom sig för att uppåtka läkare hade hon en tumör i magen som var stor som en handboll. Cellgiftsbehandlingarna gav inte önskad effekt, men tack vare en unik behandling i Uppsala är hon nu cancerfri. – Jag har blivit fantastisk väl omhändertagen. Vårdpersonalen har varit helt underbar, säger Elisabeth Andersson.

Inna Hedblom
Text



Elisabeths journal är minst lika smäckad. Hon har dessutom detekt dagvis under hela sin cancerresa. Bild: Inna Hedblom

14



Tack!