

pověď a vedla spíše k rozvoji anergie nebo i k apoptóze takto modifikovaných buněk (1); pokročilejší generace CAR naopak obsahují více než jednu kostimulační doménu, informaci vedoucí k produkci stimulujících cytokinů nebo bezpečnostní vypínače (2–4). Po vazbě CAR T-ly na cílový Ag dochází ke vzniku tzv. cytolytické synapsy s uvolněním granzymu a perforinu z T-ly a indukci apoptózy nádorové buňky (2). Tento proces zároveň může vést k uvolnění dalších nádorových neoantigenů s následnou aktivací imunokompetentních buněk, nebo také k aktivaci Fas-FasL dráhy s další tzv. „off-target“ protinádorovou reakcí (5). Samotnému podání CAR T-ly předchází aplikace lymfodepleční chemoterapie fludarabinem a cyklofosfamidem nebo bendamustinem zlepšující proliferaci a perzistenci modifikovaných buněk (6). Aktuálně je pro komerční využití v léčbě non-Hodgkinských lymfomů (NHL) lékovými agenturami schváleno několik produktů – všechny CAR 2. generace, zdrojem buněk jsou autologní T-ly.

Toxicita CAR T-ly

Nežádoucí účinky (NÚ) CAR T-ly zahrnují především cytokinovou bouři (CRS – cytokin release syndrome) a neurotoxicitu (ICANS – Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) (7, 8); ty se objevují převážně v časných fázích po podání (medián vzniku 2–3, resp. 3–12 dní od podání), byť byly hlášeny i pozdní projevy po několika měsících (9). Z tohoto důvodu se doporučuje, aby se pacient v prvních 2 měsících po propuštění z hospitalizace zdržoval v blízkosti podávajícího centra (do 2 hod dojezdové vzdálenosti); neméně důležitá je i přítomnost pečující osoby, která by případné pozdní projevy NÚ mohla identifikovat. Základním (a definujícím) projevem CRS je horečka; k dalším projevům, které zrcadlí tíži této komplikace, patří hypotenze a hypoxemie. Projevy jsou variabilní, v extrémním případě může dojít i k rozvoji hemofagocytární lymfohistiocytózy (7, 10). Další orgánové toxicity závažnější formy CRS často doprovází, ale na hodnocení jeho tíže se nepodílí. Laboratorně je přítomná elevace zánětlivých parametrů a často hyperferritinemie (7, 10); odlišení od infekce je klinicky i laboratorně často prakticky

nemožné, proto se pacienti časné zajišťují antibiotiky, byť se o tomto preemptivním přístupu aktuálně vedou široké diskuze (11). Primární terapeutickou intervencí v léčbě CRS je tlumení cytokinové kaskády pomocí blokády klíčového mediátoru interleukinu (IL) 6 tocilizumabem (anti-IL6 receptor); závažnou odpověď pak lze, zejména ve vyšších stupních, tlumit i pomocí kortikoidů. Ty pak představují hlavní terapeutickou intervenci v léčbě ICANS; objevují se i diskuze o využití anakinry (anti-IL1) (12). Projevy neurotoxicity jsou opět variabilní, navíc fluktuující v čase (tzv. wax and wane) – od pouze lehké apraxie, přes zmatenost až po epi-paroxysmy, kvantitativní poruchu vědomí či mozkový edém. Neurotoxita často nastupuje krátce po CRS. Výjimečně však může dojít i k projevům pozdním; ojediněle byla hlášena i dlouhodobá neurotoxita. Vyšší riziko těchto komplikací mají pacienti s velkou nádorovou náloží (jak v kontextu totálního metabolického objemu (TMV), tak v kontextu leukemizace) a pacienti se závažnějšími komorbiditami (10). Je proto potřeba při výběru kandidátů CAR T-ly terapie na tato rizika přihlížet; kalendářní věk naopak takto významnou roli nehraje.

Předpokládá se dále, že zánětlivá kaskáda významně ovlivňuje i funkci kardiovaskulárního systému. Kardiotoxita tak patří k významným příčinám časně nerelapsové mortality u pacientů po terapii CAR T-ly. Etiopatogeneticky se předpokládá vliv poruchy endotelu s dysfunkcí kapilár s následným rozvojem lokální tkáňové hypoxie. To je pak podkladem pro poškození myokardiální funkce s rizikem srdečního selhání nebo také arytmogenním substrátem. Někteří autoři uvádí jako paralelu septickou kardiomyopatii (13).

Dlouhodobým nežádoucím účinkem je imunosuprese. Důvodem je B-buněčná aplázie s nasedajícím humorálním imunodeficiem; pacienty po CAR T-ly je proto potřeba zajistit protipneumocystovou a protitherpetickou profylaxi minimálně po dobu 1 roku od podání CAR T-ly (10). Vyjma antiinfekční profylaxe je možné pacienty zajistit imunoglobulinovou substitucí. Na riziku rozvoje infekcí se dále podílí i neutropenie, která se vyskytuje časné po podání, ale může být i protraho-

vaná (14), a u které riziko těžkých infekčních komplikací významně narůstá (49% vs. 12,5%) (14); infekce přitom představují nejčastější příčinu nerelapsové mortality (15). Pacientům s cytopeniemi jsou podávány G-CSF (granulocyte colony stimulating factors) a dle potřeby substituce trombocytů a erytrocytů. Podání G-CSF se aktuálně doporučuje (v kontrastu s prvotními doporučeními) časné, u rizikové populace (dle HEMATOTOX skóre (16)) od dne +2 od převodu CAR T-ly (17). Aktuální doporučení pak diskutují off-label podávání antagonistů trombopoetinového receptoru a část autorů se přiklání i k podpoře kmenovými buňkami, pokud je má pacient z předchozího průběhu své nemoci nasbírané. Po 30denní cytopenii refrakterní k léčebnému úsilí je pak k diskuzi i hledání vhodného dárce k alogenní transplantaci (17).

Faktory ovlivňující efektivitu CAR T-ly terapie u lymfomů

Efektivitu léčby CAR T-ly ovlivňuje celá řada faktorů; jak v kontextu vlastností samotného hematologického onemocnění, tak ze strany pacienta, jeho terapeutické historie či imunitního statusu (18). Za rizikové faktory se mimo jiné považuje přítomnost cMYC přestavby (19) nebo TMV. Subanalýzy ze studií ZUMA-1 a ZUMA-7 ji definují jako 146 ml a více – vyšší TMV se pojí s menší šancí na dosažení odpovědi i s kratším přežitím bez progresu (PFS), a to i v časných terapeutických liniích (20). S tím souvisí i vyšší riziko selhání terapie při dlouhém časovém intervalu od indikace k zahájení terapie. Pro pacienty s agresivní a chemo-refrakterní nemocí může být tento interval kritický pro nemožnost dosáhnout kontrolu onemocnění konvenční terapií. Roli dále hraje počet předchozích terapeutických linií – data ze studií ZUMA-1 a ZUMA-7 ukazují významně lepší efektivitu axi-celu při použití již ve 2. linii léčby proti pozdějším liniím (21, 22). Jednoznačný je dále nepříznivý efekt terapie bendamustinem před aferézou mononukleárních buněk, zvl. v době kratší než 9 měsíců. Studie na 439 pacientech (z nichž 80 bylo léčeno bendamustinem) ukázala, že jeho vliv na počet a kvalitu T-ly je reflektován i v nižším procentu dosažené celkové odpovědi (OR; 40 % vs. 72 %)