

nemocného suspenze mononukleárních buněk, kde jsou zastoupeny i T lymfocyty. Tento buněčný produkt se odesílá v chlazené nebo zmražené podobě výrobci, farmaceutické firmě.

Ve výrobním závodě je provedena selekce T lymfocytů a do nich je pomocí virového vektoru vložen gen pro chimerický antigenní receptor (CAR), určující cíl, proti kterému jsou tyto „vycvičené“ imunokompetentní buňky zaměřeny. Jeho struktura obsahuje také kostimulační a aktivační doménu, případně i další součásti, jak ilustruje obrázek 1.

Dále jsou tyto buňky kultivovány, pročištěny a procházejí kontrolou kvality. Takto vyrobené CAR-T lymfocyty jsou zamrazeny a vzniká výsledný léčivý přípravek moderní terapie (LPMT), který je poté odeslán zpět do certifikovaného centra.

Vlastnímu podání předchází několikadenní lymfodepleční přípravná chemoterapie, která obvykle obsahuje kombinaci fludarabinu a cyklofosfamidu (FluCy). Přípravek CAR-T je rozmražen přímo u lůžka pacienta a podán intravenózně cestou centrální žilní kanyly.

Nejčastější nežádoucí reakce zahrnují pokles parametrů krevního obrazu (neutropenie, trombocytopenie), jednak v důsledku podané chemoterapie, ale také imunitního působení buněk. Po podání totiž dochází k aktivaci podaných CAR-T lymfocytů, jejich přihojení a množení (expansi). Výsledná žádoucí aktivace imunitního

systému může být ale i přehnaná, projevující se jako syndrom z uvolnění cytokinů (CRS). Při této komplikaci se objevuje zvýšená teplota až febrilie, může ale také docházet k hypotenzi nebo hypoxii (6). Léčba spočívá v tlumení febrilií antipyretiky, podpoře oběhu katecholaminy v případě hypotenze a podávání kyslíku brýlemi nebo maskou a v nejtěžších případech i umělé plicní ventilaci. Efektivní řešení CRS zahrnuje také podávání kortikoidů (dexametazonu) a tocilizumabu (monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6), a to nejlépe v časných stádiích jeho rozvoje (7).

Druhým specifickým nežádoucím účinkem je syndrom neurotoxicity (ICANS). Projevuje se zpočátku mírnými poruchami koordinace jemných pohybů (např. psaní), poruchami paměti, vybavování slov (expresivní afázie), orientace nebo počítání. Může vyústit i v závažnější formy s epileptickými křečemi, poruchou hrubé motoriky (paréza), otokem mozku nebo bezvědomím (6). Léčba je symptomatická a zahrnuje antiepileptika a kortikoidy (dexametazon nebo metylprednisolon) (7).

Po léčbě pomocí CAR-T následuje ambulantní sledování. Z častých dlouhodobých nežádoucích účinků lze zmínit depleci B lymfocytů a s ní spojenou hypogamaglobulinemii. Rovněž je prováděno zhodnocení stavu základního onemocnění a léčebné odpovědi, obvykle pomocí PET/CT v tříměsíčních intervalech. U více než

poloviny nemocných bohužel dojde k relapsu základního onemocnění, jehož léčba je velmi svízelná a omezená víceméně jen na zopakování infuze CAR-T (pokud je druhá dávka ještě k dispozici) nebo podání chemoterapie (spíše v paliativním přístupu). Selhání terapie CAR-T je spojeno s velmi nepříznivou prognózou.

## Indikace

Všechny v současné době registrované přípravky CAR-T shrnuje tabulka 1.

Axikabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta) patří mezi CAR-T přípravky druhé generace. Extracelulární vazebná doména je cílena proti antigenu CD19, přítomnému na povrchu B lymfocytů. Kostimulační a aktivační doménu tvoří část CD28 a CD3zeta fyziologického T lymfocytu. Registrovanou indikací je DLBCL nebo PMBCL, který je relabovaný nebo refrakterní po minimálně dvou liniích systémové léčby (8).

## Klinické studie

Bezpečnost a účinnost přípravku axi-cel byla nebo stále ještě je vyhodnocována v následujících klinických studiích:

**ZUMA-1** (9, 10): Registrační multicentrická studie fáze 1/2, ve které bylo léčeno celkem 108 pacientů s DLBCL, PMBCL a DLBCL transformovaným z folikulárního lymfomu. Všem pacientům byl podán axi-cel po standardním přípravném režimu FluCy. Ve sledování s mediánem

**Obr. 1.** Struktura jednotlivých generací chimerických antigenních receptorů (poskytl MUDr. Štěpán Hrabovský, IHOK FN Brno)

