

## CAR T-CELL TERAPIJA - INOVACIJA U LIJEČENJU DJECE S HEMATOLOŠKIM OBOLJENJEM

MATEA VUKOJE, MIRJANA KRALJ\*

*U novijoj medicini sve više se pristupa imunoterapiji kojoj je cilj potaknuti stanice imunološkog sustava da uoče i unište zloćudne stanice kako bi se pokrenuo obrambeni proces. Imunološke stanice se mogu proizvesti u laboratoriju pod kontroliranim uvjetima, te kao takve dati pacijentima. Jedna od odobrenih imunoterapija je revolucionarna Car T-cell terapija. To je vrsta liječenja koja programira pacijentove vlastite izmijenjene bijele krvne stanice kako bi se uništile one zloćudne. U Sjedinjenim Američkim Državama, 2012. godine je prvo dijete eksperimentalno primilo Car T-cell terapiju. Od 18. 11. 2019. godine KBC Zagreb je, nakon niza edukacija, izabran i ovlašten za provođenje terapije u Hrvatskoj, a prema potrebi i u regiji. Sam postupak dobivanja lijeka je kompleksan. Aferezom se prikupljaju pacijentovi T limfociti te ih se šalje u centar za izradu lijeka u SAD-u. Ondje se limfociti genetski modificiraju i dobije se lijek koji nakon jednog infundiranja pronalazi zloćudne stanice i uništava ih. Za primjenu terapije kandidati su pedijatrijski i mladi odrasli bolesnici do 25 godina s ALL B stanica koja je refraktorna, u recidivu nakon transplantacije, te odrasli bolesnici s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B velikostaničnim limfomom (DLBCL). Ozbiljne nuspojave javljaju se u većine bolesnika, međutim mogu se liječiti. Zaključeno je da koristi od lijeka nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu te predstavlja budućnost u liječenju djece i mladih.*

Deskriptori: IMUNOTERAPIJA, CAR T-CELL, LIJEČENJE, DJECA

### UVOD

Imunološki sustav čovjeka složena je mreža stanica i organa koji rade zajedno u obrani tijela od napada vanjskih agenasa. Sama imunološka reakcija organizma protiv tumora je vrlo slaba i nije u stanju uništiti dovoljan broj zloćudnih stanica. Stoga se pristupa imunoterapiji kako bi se

potakle stanice imunološkog sustava da prepoznaju i unište zloćudne stanice i time pokrenuo obrambeni proces. Imunološke stanice se mogu proizvesti u laboratoriju pod kontroliranim uvjetima te kao takve dati pacijentima. Nekoliko vrsta imunoterapije ili je odobreno za upotrebu ili se proučava u kliničkim ispitivanjima kako bi se utvrdila njihova učinkovitost u liječenju različitih vrsta raka. Jedna od odobrenih imunoterapija je revolucionarna Car T-cell terapija koja je prije otprilike pola desetljeća izumljena od strane skupine znanstvenika, uključujući Carla Junea sa Sveučilišta u Pennsylvaniji. Lijek je prvi put primijenjen

---

\*Zavod za hematologiju, onkologiju i transplantaciju  
krvotvornih matičnih stanica  
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
E-mail: bosh990@gmail.com

u djeteta kod šestogodišnje djevojčice sa recidivom i agresivnim oblikom ALL.

#### PROIZVODNJA I PRIMJENA LIJEKA

CAR T-cell terapija je vrsta terapije koja programira pacijentove vlastite izmijenjene bijele krvne stanice kako bi uništile one zloćudne. Visoko je specijalizirana i personalizirana, a dostupna je u ograničenom broju centara u svijetu. Od 18. 11. 2019. godine KBC Zagreb je, nakon niza edukacija i treninga za primjenu, izabran i ovlašten za provođenje terapije u Hrvatskoj, a prema potrebi i u regiji.

Sam postupak dobivanja lijeka je kompleksan i zahtijeva timski pristup. Vrlo bitnu ulogu ima Zavod za transfuzijsku medicinu, koji aferezom prikuplja pacijentove T limfocite te ih šalje u centar za izradu lijeka koji se nalazi u SAD-u. U centru se pacijentovi limfociti genetski modificiraju kako bi proizveli bjelančevinu - kimerični antigenski receptor (CAR) na površini stanica. Ona kao takva prepoznaje antigen na ciljanim tumorskim stanicama. Tako dobiven lijek jednim infundiranjem pronalazi zloćudne stanice i uništava ih. Značajna prednost je ta što ne samo da upućuje T-stanicu da uništi zloćudne stanice nego ju također pokreće da sama raste i dijeli se. Tako ostaje u tijelu, detektira zloćudne stanice i napada ih mjesecima, pa čak i godinama. Vrijeme proizvodnje lijeka je 4 do 6 tjedana, ali i to može ovisiti. Pošto lijek u sebi sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice, zdravstveni djelatnici koji rukuju lijekom trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti. Lijek se dostavlja u ustanovu kao smrznuti pripravak. Vrijeme odmrzavanja i vrijeme infuzije mora biti usklađeno. Nakon što se lijek odmrzne pomoću metode suhog odmrzavanja, potrebno ga je infundirati u roku od trideset minuta, kako bi se održala njegova maksimalna stabilnost, a u to vrijeme uračunati i moguće prekide infuzije. Lijek se

primjenjuje gravitacijskom metodom kroz set za infuziju bez lateksa i bez filtera za leukocitnu depleciju. Za punjenje sistema koristi se fiziološka otopina, isto kao i za ispiranje nakon infuzije. Da bi se spriječile moguće akutne reakcije na terapiju, može se dati premedikacija 30 do 60 minuta prije same aplikacije. Kortikosteroidi se ne smiju rabiti, osim u hitnom slučaju kada je život u opasnosti.

#### INDIKACIJE I NUSPOJAVE

Za primjenu terapije kandidati su pedijatrijski i mladi odrasli pacijenti (do 25 godina) s ALL B stanica koja je refraktorna, u recidivu nakon transplantacije te odrasli bolesnici s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B velikostaničnim limfomom (DLBCL). U glavnom ispitivanju lijeka u dječjoj bolnici Philadelphia od 2015. do 2018. godine sudjelovalo je 92 pacijenta (u dobi od tri do 25 godina) s akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica u kojih se bolest vratila nakon prethodnog liječenja ili nisu reagirali na liječenje. Lijek je primilo njih 75, približno 80% pacijenata u potpunosti je reagiralo (što znači da više nisu imali znakove bolesti) u tri mjeseca nakon liječenja. Dvanaest mjeseci nakon liječenja vjerojatnost preživljenja bila je 70%.

Lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od osamnaest godina za liječenje difuznog B velikostaničnog limfoma jer se nije proučavalo njegov učinak u toj dobnoj skupini. Ozbiljne nuspojave javljaju se u većine bolesnika. Općenito, većina pacijenata koji primaju CAR T-cell terapiju ne doživljavaju tipične nuspojave koje su povezane s kemoterapijom, poput mučnine, povraćanja i gubitka kose. Međutim, postoje rizici drugih nuspojava. Sindrom otpuštanja citokina je stanje potencijalno opasno po život koje može prouzročiti vrućicu, otežano disanje, bol i hipotenziju. Nadalje, može doći do neuroloških poteškoća te do anemije

i neutropenije. Budući da se terapija daje kao jednokratna infuzija, većina mogućih komplikacija pojavljuje se u prvih deset dana nakon liječenja.

#### PRIKAZ SLUČAJA

Dječak M. N. u dobi od 13 godina prima se u travnju 2020. godine na Zavod radi nastavka liječenja. Dječaku je 16. 05. 2012. godine postavljena dijagnoza akutne limfoblastične leukemije pre B imunofenotipa nakon čega je započeto liječenje prema protokolu, do 29. 11. 2012. godine kada je liječenje inicijalno završeno. U periodu od 2016. do 2020. godine ustanovljena su tri relapsa bolesti. Dječak je dva puta transplantiran krvotvornim matičnim stanicama; jednom od srodnog donora (brat) i jednom od nesrodnog. Nakon što je u siječnju 2020. godine ponovno ustanovljen povrat bolesti, konzilij liječnika je odlučio da je u tom trenutku za njega najbolja mogućnost liječenje CAR T-cell terapijom.

Krajem veljače 2020. godine postavljen mu je dijalizni kateter u desnu femoralnu venu te je uspješno učinjena afereza. Odmah sljedeći dan učinjeno je prikupljanje stanica za potrebe proizvodnje CAR T-cell lijeka i uzorak je proslijeđen. Gotovi je pripravak lijeka stigao 10. travnja, nakon čega je započela limfodeplecijska terapija citostatskim lijekovima koja služi tome da se unište pacijentovi limfociti kako bi se bolje primili novi limfociti iz reinfuzije. Do primitka lijeka isti je čuvan na -150 °C. S obzirom na nuspojave koje su vrlo česte, na dan primjene lijeka dječak je smješten u zasebnu sobu, provjeren je centralni venski put, pripremljeni su monitor, kisik, aspirator i 4 doze tocilizumaba u slučaju preosjetljivosti na lijek. Također je obaviještena Jedinica za intenzivno liječenje djece u slučaju potrebe za premještajem.

U 9 sati je započeta premedikacija, a po isteku premedikacije, transfuzijski tim je započeo s suhim odmrzavanjem lije-

ka. Nakon odmrzavanja, medicinska sestra je u sterilnim uvjetima pripremila lijek za davanje putem infuzije i u 10:32 sati je započeta primjena. Sveukupno 17 ml lijeka je isteklo u slobodnom padu u što bržem roku. Potom je vrećica više puta ispirana fiziološkom otopinom kako bi sa sigurnošću mogli reći da je dječak primio sve stanice. Odmah po isteku lijeka dječaku je bilo dosta hladno što smo pripisali samoj hladnoći lijeka. U satima i danima nakon primjene lijeka medicinske sestre su mjerile vitalne funkcije; prvi dan svakih sat vremena pa rjeđe te je vođena bilanca tekućine. Cijelo vrijeme praćen je neurološki status. Nuspojava nije bilo, te je dječak nakon deset dana pušten kući. Uz kontrole koje su se odvijale do danas, prvi pacijent koji je primio Car T-cell terapiju u Hrvatskoj je zdrav.

#### ZAKLJUČAK

Bolesnici oboljeli od akutne limfoblastične leukemije B-stanica, u većem broju slučajeva imaju nepovoljan ishod liječenja. Uspješnost liječenja s ovim lijekom pokazala se boljom nego s drugim predviđenim lijekovima. Iako se na Car T-Cell terapiju mogu javiti ozbiljne nuspojave u većine pacijenata, zaključeno je da koristi lijeka nadmašuju s njim povezane rizike, stoga je lijek odobren za primjenu i kao takav predstavlja budućnost u liječenju djece i mladih. Nuspojave koje se mogu javiti, mogu se liječiti ako se primjene prikladne mjere. U ovom prikazu slučaja borba s osnovnom bolesti kod dječaka je zauzela više od polovinu njegovog života. Medicinske sestre na dječjoj hematonekologiji pohađaju brojne edukacije pa tako i specijalnu edukaciju o primjeni ovog lijeka te svoje znanje prenose na ostale zdravstvene djelatnike koji su u timu. Medicinske sestre i tehničari najviše su uz dijete tijekom liječenja pa tako i kod primjene ove terapije. Osim što pripremaju dijete i brinu se da budu zadovoljeni svi uvjeti za sigurnu aplikaciju, još i educiraju roditelje

te pružaju potrebnu emocionalnu podršku. Nakon aplikacije lijeka nadziru dijete 24 sata, pravovremeno uočavaju nuspojave te u suradnji s liječnicima rješavaju iste. One evaluiraju stanje djeteta na dnevnoj bazi te prenose svoja opažanja i procjene liječnicima i ostalim djelatnicima u timu. Obzirom da se Car T-cell terapija primjenjuje kada su sve druge metode liječenja iscrpljene, medicinske sestre pružaju konstantnu psihološku potporu i oboljelom i roditeljima, koja im je itekako potrebna. U našeg malog pacijenta kojem smo primijenili Car T-cell terapiju pokazali smo individualan pristup i multidisciplinarni tretman u svrhu izlječenja i podizanja kvalitete života pacijenta.

#### LITERATURA

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rivers S, Boyer M, Bittencourt H. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia, original article. *The new England journal of medicine*. 2018; 439-48.
2. Car T-cell Therapy. (pristupljeno 05.01.2020.). Dostupno na: <https://www.shebaonline.org/treatment/car-t-therapy>.
3. Novartis Europharm. Kymriah (Tisagenlecleucel). European Medicines Agency. 2018. (pristupljeno 05.01.2020). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>.
4. Novartis. Trening za primjenu CAR T terapije. 2019. (edukativni materijal).