

Terapia CAR-T: Informacje dla pacjentów

Na czym polega terapia CAR-T?

Skrót CAR-T oznacza chimeryczne receptory antygenowe lub genetycznie zmodyfikowane limfocyty T (limfocyty T to rodzaj białych krwinek). Zadaniem limfocytów T jest zwalczanie bakterii i wirusów oraz usuwanie chorych komórek z organizmu. Naturalnie występujące w ciele człowieka limfocyty T różnią się od siebie i mają różne zadania. Natomiast limfocyty CAR-T są «przeprogramowane» i wyposażone w szczególne receptory (przeciwciała), które wykrywają jeden składnik komórek nowotworowych. W naszej sytuacji jest to białko CD19, które zazwyczaj znajduje się na powierzchni innej komórki układu odpornościowego, tzw. komórki B. W twoim przypadku, komórki B przeobraziły się w tzw. komórki nowotworowe B, nazywamy to chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Istnieją także receptory CAR-T zaprogramowane do wyszukiwania innych związków w organizmie.

Po wprowadzeniu do organizmu pacjenta dożylnie (proces ten przypomina transfuzję krwi), komórki CAR-T natychmiast zaczną wyszukiwać i atakować komórki nowotworowe. Rozpoczyna się tym samym reakcja układu odpornościowego (stan zapalny) i uwalniane są dużej ilości cytokiny (białka wydzielane przez leukocyty), co wywołuje m. in. gorączkę. Ta reakcja układu odpornościowego może być znacznie bardziej gwałtowna niż przy np. infekcjach. Dlatego po terapii będziemy stale monitorowali w kierunku objawów skutków ubocznych związanych z układem odpornościowym.

Jak przebiega terapia?

Pobieranie leukocytów T (leukafareza)

Komórki CAR-T powstaną z twoich własnych limfocytów T. Limfocyty te zostaną pobrane przy pomocy urządzenia, które odseparuje je od Twojej krwi. Procedura jest wykonywana na Oddziale Terapii Komórkowej (Avdeling for celleterapi) przy szpitalu Radiumhospitalet OUS. Zabieg może potrwać 3-6 godzin. Jeśli podano ci wysokodawkową chemioterapię, zauważysz, że nasza procedura bardzo przypomina pobieranie komórek macierzystych. Tutaj jednak nie ma potrzeby podawania chemii albo iniekcji z czynnikami wzrostu. Przyjmujemy cię na oddział Sengepost A8 przy Radiumhospitalet OUS na dzień przed zabiegiem. Przy wypisie otrzymasz plan dalszego leczenia.

Modyfikacja leukocytów T

Natychmiast po pobraniu twoich leukocytów T, prześlemy je kurierem z Radiumhospitalet OUS do fabryki w Holandii. Tam zostaną one zmodyfikowane w specjalnym laboratorium. Po upływie 3-4 od pobrania, komórki będą mogły być użyte w terapii w Norwegii. Jako że czas produkcji może się różnić, termin zabiegu przetoczenia komórek CAR-T do twojego organizmu może nagle ulec zmianie. Przed przyjęciem do szpitala na zabieg, otrzymasz potwierdzenie od naszego koordynatora, czy twoje komórki są w drodze, czy też trzeba będzie odroczyć procedurę.

Zabieg ‘Bridging’

Jeśli nowotwór zdążył się rozprzestrzenić, terapia CAR-T może być mniej skuteczna i mieć więcej skutków ubocznych. Dlatego niektórym pacjentom zaleca się przeprowadzenie terapii przeciwnowotworowej między pobraniem leukocytów T, a procedurą CAR-T. Taki etap w leczeniu nazywamy «mostem» (bridging) do CAR-T. może to być chemio-/immunoterapia lub naświetlania. Wprowadzenie takiego etapu może wpłynąć na czas między pobraniem leukocytów T, a wprowadzeniem komórek CAR-T. Jeśli w twoim przypadku zajdzie potrzeba wprowadzenia tego dodatkowego kroku, otrzymasz o tym informację od lekarza kierującego lub przy wypisie z oddziału po pobraniu leukocytów T. Wówczas taki zabieg przyproadzony zostanie w twoim szpitalu rejonowym.

Przygotowanie do zabiegu CAR-T

Jeszcze przed przybyciem do szpitala, poddasz się badaniom kontrolnym w poliklinice przy szpitalu, z którego skierowano cię na terapię. Będzie to tomografia komputerowa, badanie krwi i ogólna ocena stanu zdrowia. Jeśli przechodzisz właśnie infekcję, zabieg zostanie odroczony, z związku z wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych skutków ubocznych. Ważne jest także, abyśmy mogli w miarę możliwości kontrolować rozwój nowotworu, aby tym samym maksymalnie zwiększyć szansę na działanie terapii oraz zminimalizować zagrożenie groźnymi komplikacjami.

Zabieg CAR-T

Aby zwiększyć skuteczność terapii CAR-T, otrzymasz wcześniej cytostatyki (fludarabina i cyklofosfamid), które usuną z krwioobiegu inne komórki układu odpornościowego i utworzą przestrzeń dla CAR-T. Ta kuracja trwa 3 dni i odbywa się na oddziale sengepost A8 przy Radiumhospitalet OUS. Między podaniem cytostatyków i wprowadzeniem komórek CAR-T

muszą minąć (co najmniej) 2 doby. Zostaniesz przyjęty/a na oddział na dzień przed

kuracją, czyli prawie na tydzień przed infuzją komórek CAR-T.

Komórki CAR-T zostaną podane dożylnie podczas zaledwie jednego zabiegu. Komórki te przybędą z laboratorium i zostaną rozmrożone w pokoju zabiegowym. Procedura przypomina typową transfuzję, z tą jednak różnicą, że otrzymasz wstępnie leki łagodzące reakcję na preparat chłodzący oraz że będziemy monitorować twoje parametry vitalne (m. in. puls i ciśnienie tętnicze).

Skutki uboczne i komplikacje

Procedury przygotowujące do zabiegu mogą osłabić układ odpornościowy i u większości pacjentów zajdzie potrzeba podania antybiotyków. W tym przypadku, skutki uboczne są bardzo podobne do tych towarzyszących chemioterapii. Cechą szczególną terapii CAR-T jest wywołanie silnej reakcji immunologicznej u większości pacjentów (stan zapalny).

Wyjątkowo często występują następujące dolegliwości: hipercytokinemia/burza cytokin (CRS) oraz zespół neurotoksyczności (ICANS). Zazwyczaj, najpierw pojawia się CRS (przeciętnie w dniu 2.-3.), zaś ICANS kilka dni później. CRS objawia się początkowo gorączką, ewentualnie spadkiem ciśnienia tętniczego lub dusznością, ponadto mogą wystąpić ogólne symptomy tj. ogólne osłabienie, brak energii, ból głowy, nudności itp. Zaś typowe neurologiczne skutki uboczne to: trudności z pisaniem lub znalezieniem odpowiednich słów, dezorientacja, zaburzenia pamięci i otępienie. Do rzadkich komplikacji należą: zaburzenia rytmu serca lub funkcji wątroby, niewydolność serca lub nerek, zaburzenia krzepliwości, odma opłucnowa, napady drgawkowe, paraliż i obrzęk mózgu. Większość pacjentów doświadcza łagodnych lub umiarkowanych dolegliwości, które jesteśmy w stanie skutecznie uśmierzyć na naszym oddziale, jednak u niektórych pacjentów, objawy stają się bardziej gwałtowne i poważne, które wymagają kompleksowego leczenia lub obserwacji na oddziale intensywnej terapii. Mamy duże doświadczenie w leczeniu takich przypadków, które polega głównie na wyciszeniu reakcji układu odpornościowego przy użyciu takich leków, które nie wpłyną negatywnie na skuteczność działania komórek CAR-T. Wspomagająco podajemy tlen i kroplówkę. Ważne jest, aby jak najszybciej podjąć leczenie ewentualnych skutków ubocznych, dlatego pozostaniesz na oddziale senegepost A8 po terapii komórkowej.

Przeprowadzimy częste pomiary pulsu, ciśnienia krwi, temperatury i saturacji krwi.

Będziemy też testować mowę, umiejętność pisania, orientację i pamięć kilka razy dziennie.

Każdego dnia pobierzemy krew do badań. Otrzymasz również profilaktycznie leki, np.

przeciw napadom drgawkowym.

Wypis ze szpitala

U większości pacjentów, objawy zarówno CRS jak i ICANS ustępują w ciągu 14 dni i nie powodują trwałego uszczerbku na zdrowiu. Najprawdopodobniej pozostaniesz w szpitalu (co najmniej) 14 dni po transfuzji komórek CAR-T. Zdarza się, że powikłania neurologiczne następują później, pozostań zatem uważny/a także po wypisie ze szpitala. W związku z tym, należy przebywać w pobliżu Oslo (w odległości maksymalnie 2 godzin jazdy do szpitala) nawet do 4 tygodni od infuzji CAR-T – w tym okresie odbędziesz poliklinice wiele wizyt kontrolnych. Jeśli mieszkasz w większej odległości od Oslo, pokryjemy oczywiście koszty hotelu. Częstym zjawiskiem jest długotrwale obniżony poziom białych krwinek i może to trwać kilka miesięcy. Terapia może też w dłuższej perspektywie wpłynąć na sprawność układu odpornościowego, chodzi tu przede wszystkim o niski poziom przeciwciał. Dlatego konieczne będą cykliczne badania krwi w twoim szpitalu rejonowym. Otrzymasz także leki zapobiegające infekcji przez co najmniej 3 miesiące, aż do momentu regeneracji układu odpornościowego (zwłaszcza limfocytów). Niektórym pacjentom należy podać dożylnie suplementację przeciwciał, w formie kilku zabiegów z kilkutygodniowymi interwałami. Przy wypisie otrzymasz Kartę Pacjenta (pasientkort) z kluczowymi informacjami. Tę kartę należy przedstawiać lekarzom i pielęgniarkom, których spotkasz po terapii.

Przed przeniesieniem do szpitala kierującego, przeprowadzimy tomografię komputerową lub pozytonową tomografię emisyjną (PET), aby sprawdzić reakcję organizmu na leczenie.

Nastaw się na (co najmniej) 3-tygodniową hospitalizacji i totalnie 5-tygodniowy pobyt w rejonie Oslo.

Dalsza opieka długofalowa

Po terapii odbędą się wizyty kontrolne w Oslo, natomiast dalszy monitoring przejmie przede wszystkim twój lokalny szpital. Pierwsza kontrola w Oslo odbędzie się 3 miesiące po terapii CAR-T. Poprosimy cię o zgodę na udostępnienie twoich zanonimizowanych danych dotyczących leczenia Europejskiemu Rejestrowi Transplantacji Szpiku dla celów naukowych.