

Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

Terapie con cellule CAR-T (Recettore Chimerico per l'Antigene):

Una risorsa per gli operatori sanitari

Gentile collega,

è con grande piacere che presentiamo la versione aggiornata di „Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) – CAR (Chimeric Antigen Receptor) T-cell therapy: a resource for healthcare professionals”.

Come in molte altre discipline, gli sviluppi nell'ematologia si susseguono in rapida successione. Tutti questi sviluppi significano che il contenuto del lavoro degli infermieri è cambiato significativamente, con crescenti richieste di conoscenze teoriche e intuizioni nonché di capacità di applicazione nel lavoro quotidiano.

Gli infermieri e gli operatori sanitari troveranno in questo opuscolo informazioni utili, che contribuiranno a una conoscenza più approfondita delle terapie con cellule CAR-T, della loro somministrazione e della diagnosi e trattamento delle tossicità associate.

Un corpo accademico composto da infermieri specializzati che operano nel campo dell'ematologia/oncologia, ematologi e difensori dei diritti dei pazienti ha collaborato allo sviluppo di questo programma dedicato all'approfondimento delle conoscenze sulle terapie con cellule CAR-T.

Questo programma presenta argomenti rilevanti per l'approccio dell'équipe multidisciplinare alla cura dei pazienti sottoposti a terapie con cellule CAR-T e dei loro familiari. Gli infermieri, gli altri operatori di professioni sanitarie affini e le organizzazioni di pazienti svolgono un ruolo importante in questo processo e il gruppo è entusiasta di condividere con lei le informazioni più recenti e le raccomandazioni aggiornate per affrontare la gestione a lungo termine delle esigenze specifiche dei pazienti. Il programma di formazione „Terapie con cellule CAR-T (recettori chimerici dell'antigene): una risorsa per gli operatori sanitari” è stato reso possibile grazie a una sovvenzione educativa concessa da Bristol Myers Squibb Company, Janssen-Cilag AG, una società Johnson & Johnson, e Kite Gilead. A nome del Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals e del corpo accademico che ha lavorato a questa iniziativa, ci auguriamo che il programma di formazione sulle cellule CAR-T possa esserle utile nella cura dei pazienti sottoposti a terapia con cellule CAR-T.

Cordialmente, Erik Aerts

Presidente del Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Il Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals desidera ringraziare le seguenti persone per la loro revisione e i contributi a questo programma di formazione.

Corpo accademico:

Erik Aerts (Zurigo, Svizzera)
Tobias Benoit (Zurigo, Svizzera)
Philipp Hockl (Zurigo, Svizzera)
Barbara Huber (Würzburg, Germania)
Luminita Keating (Cambridge, Regno Unito)
Antonia Müller (Vienna, Austria)
Mairéad Ni Chonghaile (Dublino, Irlanda)
Martina Spalt (Vienna, Austria)
Carol Krcmar (Germania)
Natacha Bolaños - Lymphoma Coalition
Kathryn Perry – Lymphoma Coalition

Il completamento puntuale di questo programma di formazione sulle cellule CAR-T non sarebbe stato possibile senza il supporto editoriale di Carol Krcmar (scrittore in ambito medico).

Il programma di formazione „Terapie con cellule CAR-T: una risorsa per gli operatori sanitari“ è disponibile anche online all’indirizzo

www.hemcare.org

Data di preparazione: 11.2025

Copyright© 2025, HNHCP - Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Tutti i diritti riservati

Indice

Prefazione.....	3
Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adottivo	6
Modulo II: Processo della terapia con cellule CAR-T autologhe.....	17
Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne	27
Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T	39
Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T	56
Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica ¹	67
Glossario	81
Risorse	82

¹ Questo modulo contiene informazioni specifiche sulla somministrazione di cellule CAR-T nei pazienti pediatrici. Vedere i Moduli 1, 2, 3, 4 e 5 per informazioni dettagliate sul sistema immunitario, sulla somministrazione della terapia con cellule CAR-T, sulla gestione degli effetti collaterali e sul follow-up e il trattamento a lungo termine.

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adattivo

Punti riassuntivi

- Il sistema immunitario è in grado di riconoscere ed eliminare naturalmente una varietà di agenti patogeni e cellule maligne attraverso due meccanismi: l'immunità innata e l'immunità adattativa.
- Le cellule T hanno un recettore unico che lega l'antigene sulla loro membrana, conosciuto come recettore delle cellule T (TCR), che richiede l'attivazione attraverso cellule presentanti l'antigene (APC) per poter riconoscere un antigene specifico
- Il trasferimento cellulare adattivo (ACT) è un'immunoterapia che sta acquisendo rapidamente notorietà e che prevede la raccolta e l'utilizzo delle cellule immunitarie del paziente stesso per il trattamento del suo tumore
- I recettori chimerici dell'antigene (CAR) sono un tipo di recettori che sono stati geneticamente modificati per riconoscere e rispondere ad antigeni specifici. Questi recettori vengono trasdotti nei linfociti T attraverso un processo di trasferimento genico, che porta alla riprogrammazione delle funzioni biologiche della cellula. Questa riprogrammazione consente ai linfociti T di individuare e attaccare gli antigeni in modo più preciso, potenziando le loro capacità di risposta immunitaria.

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adattivo

I. Panoramica del sistema immunitario

A. Immunità innata

B. Immunità adattativa

II. Panoramica del trasferimento cellulare adattivo

A. Meccanismo d'azione delle cellule T geneticamente modificate

III. Terapia con cellule CAR-T in ambito clinico

Riferimenti bibliografici

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adottivo

Panoramica del sistema immunitario

La funzione primaria del sistema immunitario è difendere l'organismo dai processi dannosi attraverso la sorveglianza immunitaria, grazie alla quale vengono eliminati tutti i bersagli identificati come non self. I target includono non solo cellule infettate da agenti patogeni come virus, batteri, parassiti o sostanze ambientali innocue, ma anche cellule trasformate (ad es. maligne). In generale, le sostanze riconosciute dal sistema immunitario come non self provocano una risposta immunitaria. Il processo di espressione dei neoantigeni è fondamentale per l'acquisizione dell'antigenicità e quindi dell'immunogenicità da parte delle cellule maligne. Di conseguenza, questo evento può stimolare una risposta da parte del sistema immunitario (Sharpe 2015).

Il sistema immunitario è composto da due elementi principali:

1. Immunità innata, nota anche come immunità non specifica, naturale o nativa, che comprende elementi primitivi quali i meccanismi di barriera dell'organismo, i macrofagi, le cellule natural killer (NK) e le cellule presentanti l'antigene (APC). Queste cellule rispondono in modo uniforme a qualsiasi agente patogeno o sostanza estranea.
2. Immunità adattativa, o acquisita, costituita dai linfociti T e B (Figura 1).

Immunità innata

Il sistema immunitario innato funge da prima linea di difesa dell'organismo, entrando in azione immediatamente dopo aver rilevato la presenza di un agente patogeno estraneo. Oltre ai componenti cellulari, anche le barriere fisiche e chimiche quali la pelle, le mucose e le secrezioni sono elementi dell'immunità innata che impediscono agli agenti patogeni di penetrare nell'organismo.

La risposta immunitaria innata è un meccanismo di difesa non specifico e quindi indipendente dall'antigene. Per molto tempo si è ipotizzato che l'immunità innata non avesse una memoria che le consentisse di riconoscere le infezioni future in modo più efficiente. Recenti proposte scientifiche indicano che le risposte immunitarie innate potrebbero includere caratteristiche adattative paragonabili alla memoria immunologica.

La funzione principale dell'immunità innata è quella di attirare le cellule immunitarie nei siti di infezione e infiammazione producendo citochine e presentando in modo non selettivo gli antigeni al compartimento cellulare del sistema immunitario adattativo. Le citochine sono piccole proteine coinvolte nella comunicazione tra cellule. Il sistema immunitario si avvale di una serie di citochine diverse per segnalare la crescita, l'attivazione e la funzione

Riquadro 1. Categorie di citochine

Fattori stimolanti le colonie (CSF): essenziali per lo sviluppo e la differenziazione cellulare

Interferoni: inibiscono la replicazione virale e modulano la risposta immunitaria; necessari per l'attivazione delle cellule immunitarie. L'interferone di tipo I media le risposte immunitarie antivirali, l'interferone di tipo II è importante per le risposte antibatteriche

Interleuchine: forniscono istruzioni specifiche per il contesto, con risposte attivanti o inibitorie

Fattore di necrosi tumorale (TNF): famiglia di citochine, che stimola la proliferazione e l'attivazione delle cellule immunitarie; fondamentale per attivare risposte infiammatorie

delle cellule (Riquadro 1).

Le citochine agiscono come messaggeri chimici per segnalare:

Attivazione cellulare: le citochine indirizzano le cellule immunitarie verso il sito dell'infezione e intensificano o attenuano i processi associati all'infiammazione.

Differenziazione cellulare: le citochine inducono le cellule immature a svilupparsi in un tipo specifico di cellula.

Proliferazione cellulare: le citochine inducono le cellule a riprodursi.

Il rilascio di citochine e l'attivazione del sistema del complemento sono eventi importanti nello sviluppo della reazione infiammatoria e sono coinvolti sia nella risposta immunitaria innata che in quella adattativa (Riquadro 2).

Riquadro 2. Definizione e funzione del sistema del complemento

Il sistema del complemento è una componente fondamentale del sistema immunitario che svolge un ruolo cruciale nel potenziare la capacità degli anticorpi e delle cellule fagocitiche di eliminare i microbi e le cellule danneggiate, promuovere l'infiammazione e attaccare le membrane cellulari dei patogeni. È composto da più di 30 proteine che interagiscono in modo a cascata per facilitare l'eliminazione degli antigeni e le risposte infiammatorie. Il sistema del complemento può essere attivato dagli anticorpi legati agli antigeni o dai componenti dell'immunità innata. È fondamentale come difesa contro le infezioni batteriche ed è coinvolto nelle reazioni infiammatorie.

Immunità adattativa

L'immunità adattativa, o acquisita, è una risposta più lenta e potente agli agenti patogeni che produce plasmacellule e cellule di memoria longeve in grado di produrre anticorpi, che rimangono in uno stato dormiente fino a quando la sostanza estranea non viene reintrodotta. Le funzioni principali del sistema immunitario adattativo sono:

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adattivo

- riconoscere antigeni specifici „non self”
- generare percorsi effettori immunologici specifici dell’agente patogeno per eliminare specifici agenti patogeni o cellule infettate dall’agente patogeno
- e sviluppare una memoria immunologica per eliminare agenti patogeni specifici (Bonilla 2010).

Pertanto, la risposta immunitaria adattativa è una componente fondamentale del sistema immunitario dell’organismo, che gli consente di riconoscere, eliminare e monitorare gli agenti patogeni in modo più preciso rispetto all’immunità innata.

La risposta immunitaria adattativa si basa su due tipi principali di linfociti:

- Cellule B: responsabili dell’immunità umorale, comprese le plasmacellule, che producono anticorpi che si legano agli antigeni, neutralizzando gli agenti patogeni o contrassegnandoli per la distruzione da parte di altre cellule immunitarie e del sistema del complemento.
- Cellule T: coinvolte nell’immunità cellulo-mediata, tra cui:
 - Cellule T helper (CD4+) che assistono altre cellule immunitarie rilasciando citochine
 - Cellule T citotossiche (CD8+) che uccidono direttamente le cellule infette o tumorali

Le cellule T hanno un recettore unico che lega l’antigene sulla loro membrana, conosciuto come recettore delle cellule T (TCR), che richiede l’attivazione attraverso cellule presentanti l’antigene (APC) per riconoscere con precisione un antigene specifico. Le APC si trovano nella pelle, nel tratto gastrointestinale e nel tratto respiratorio. Le APC possiedono molecole specifiche sulla loro superficie che presentano un antigene alle cellule immunitarie adattive, chiamate complessi maggiori di istocompatibilità (MHC). Esistono due tipi di MHC, di classe I e II.

- Le molecole MHC di classe I sono espresse in tutte le cellule nucleate e nelle piastrine e sono essenziali per presentare gli antigeni virali alle cellule T citotossiche e gli autoantigeni per differenziare il self dal non-self.
- Le molecole MHC di classe II sono espresse sulla superficie delle cellule presentanti l’antigene e svolgono un ruolo cruciale nell’innesto delle risposte immunitarie cellulari e umorali. La loro espressione può essere indotta in altri tipi di cellule dalle citochine infiammatorie, in particolare dall’IFN- γ .

È stato dimostrato che le molecole MHC segnalano se una cellula è ospite o estranea. Nel trapianto di organi, l’importanza della compatibilità MHC tra donatore e ricevente è ben consolidata, con l’obiettivo di ridurre al minimo il rischio di rigetto del trapianto e, nel trapianto di

cellule staminali, il rischio di malattia del trapianto contro l’ospite.

Poiché il legame del TCR all’MHC contenente il peptide dell’antigene è piuttosto instabile e nella maggior parte dei casi insufficiente a indurre una risposta del sistema immunitario adattativo, spesso è necessario un co-recettore attivante. Il co-recettore CD4 è espresso dalle cellule T helper e il co-recettore CD8 dalle cellule T citotossiche. Anche se la maggior parte delle cellule T esprime CD4 o CD8, alcune li esprimono entrambi e una piccola parte non ne esprime alcuno dei due. Una volta attivate, le cellule T seceranno citochine, che a loro volta stimolano altre cellule T a differenziarsi in cellule T citotossiche o cellule T helper (Marshall 2018).

Le cellule B, invece, si sviluppano dalle cellule staminali ematopoietiche presenti nel midollo osseo. Una volta maturate, lasciano il midollo esprimendo sulla loro membrana un recettore unico in grado di legarsi agli antigeni chiamato recettore delle cellule B (BCR) (Warrington 2011).

La funzione principale delle cellule B è di diventare plasmacellule specifiche, che producono grandi quantità di anticorpi in risposta agli antigeni per inattivare, distruggere e opsonizzare i patogeni in modo molto potente. Le cellule B vengono attivate attraverso le cellule T CD4 (Figura 2).

L’immunità cellulo-mediata è principalmente una funzione dei linfociti che proteggono l’organismo dai patogeni (Noonan 2015). I linfociti sono ampiamente distribuiti nei tessuti e nei tumori. Le cellule T citotossiche distruggono le cellule infettate dal virus nella risposta immunitaria cellulo-mediata, mentre le cellule T helper svolgono un ruolo nell’attivazione sia della risposta immunitaria antincorpale che di quella cellulo-mediata. Le cellule T regolatorie, che costituiscono circa il 5-10% della popolazione totale di cellule T CD4+ mature, svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della risposta immunitaria. Queste cellule agiscono disattivando le cellule T e B quando necessario, per evitare che la risposta immunitaria diventi troppo intensa (Tabella 1).

L’immunoterapia contro il cancro, che comprende gli inibitori dei checkpoint e la terapia con cellule (CAR-T) con recettori chimerici dell’antigene, mira a potenziare la capacità del sistema immunitario di individuare e distruggere in modo specifico le cellule tumorali. La risposta immunitaria è un sistema multiforme e dinamico che protegge l’organismo dalle infezioni e dalle malattie. L’immunoterapia comporta uno sforzo coordinato tra immunità innata e adattativa, utilizzando una varietà di cellule, molecole e meccanismi per identificare e neutralizzare gli agenti patogeni e le cellule maligne (Vaillant 2024).

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adattivo

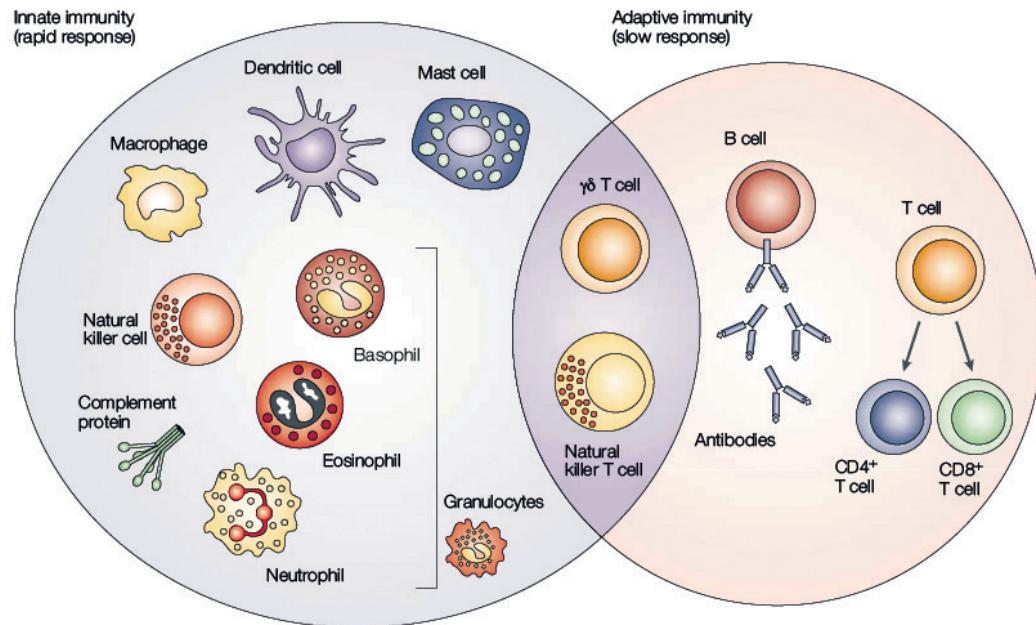


Figura 1. Panoramica dei tipi di cellule del sistema immunitario innato e adattativo. Tutte le cellule del sistema immunitario derivano da una cellula staminale multipotente nel midollo osseo. Il sistema immunitario innato è composto da un insieme diversificato di cellule e da numerosi fattori e proteine solubili. Il sistema adattativo è costituito da anticorpi, cellule B e cellule T CD4+ e CD8+, che permettono una risposta altamente specifica contro un particolare target. **Fonte:** Sharpe 2015; Dranoff 2004

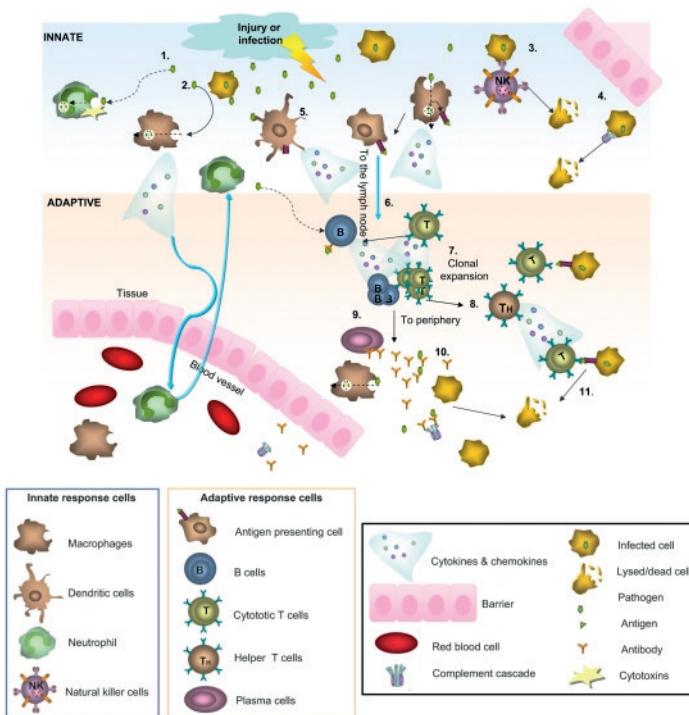


Figura 2. Panoramica schematica delle attività dei sistemi immunitari innato e adattativo in seguito a lesioni o infezioni. Il sistema immunitario innato fornisce una risposta immediata ad attacchi esterni, di solito nell'arco di minuti od ore (Fasi 1-5). 1. I neutrofili inglobano l'agente patogeno e lo distruggono mediante il rilascio di tossine antimicrobiche. 2. I macrofagi ingociano direttamente gli agenti patogeni portando alla

produzione di citochine e al reclutamento di altre cellule dal sangue. 3. Le cellule Natural Killer (NK) individuano le cellule infette, che presentano sulla loro superficie molecole MHC (complesso maggiore di istocompatibilità di classe I). 4. I batteri possono anche essere riconosciuti dal sistema del complemento, con conseguente loro lisi. 5. Macrfagi e cellule dendritiche diventano cellule presentanti l'antigene (APC) catturando antigeni periferici e migrando ai linfonodi per presentare l'antigene sulla loro superficie a cellule B e T naïve. Il sistema adattativo fornisce risposte immunitarie specifiche e durature (Fasi 6-11). 6. L'interazione delle APC con le cellule B e T nei linfonodi tramite MHC II determina l'attivazione delle cellule B e T e la migrazione verso la periferia dove mediane l'immunità adattativa. 7. Una volta attivata, la cellula T subisce un processo di espansione clonale in cui si divide rapidamente per produrre diverse cellule effettive identiche. Le cellule T attivate migrano poi verso la periferia alla ricerca di cellule infette che presentano il complesso MHC/antigene specifico. 8. Le APC periferiche inducono le cellule T helper a rilasciare citochine e a reclutare cellule T citotossiche. 9. Le cellule B attivate, specifiche per l'antigene, ricevono segnali dalle cellule T helper e si differenziano in plasmacellule per poi secerne anticorpi. 10. Gli anticorpi si legano agli antigeni target formando immunocompleSSI, che possono poi attivare il complemento o essere assorbiti dai macrofagi attraverso i recettori Fc. 11. La formazione di sinapsi citotossiche delle cellule T determina la lisi della cellula infettata. I due sistemi sono collegati; ad esempio, le cellule dendritiche sono importanti attivatori di cellule del sistema immunitario adattativo e le cellule T natural killer e le cellule T gamma delta sono linfociti citotossici che si sovrappongono a entrambi i sistemi immunitari. **Fonte:** Garay 2010

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adattivo

Tabella 1. Panoramica delle caratteristiche delle cellule del sistema immunitario

Tipo di cellula	Origine	Ruolo
Cellule B (linfociti B)	Maturano nel midollo osseo; coinvolte nella risposta immunitaria umorale, componente essenziale del sistema immunitario adattativo	Diventano plasmacellule; le plasmacellule producono e seceranno anticorpi dopo l'esposizione all'antigene, presentano antigeni alle cellule T
Cellule T (linfociti T)	Maturano nel timo; coinvolte nell'immunità cellulo-mediata, componente del sistema immunitario adattativo	Suddivisi in cellule T helper (CD4+) e citotossiche (CD8+); le cellule T helper attivano le cellule T e B per stimolare i meccanismi di risposta immunitaria; le cellule T citotossiche hanno recettori TCR sulla superficie che uccidono le cellule virali quando il recettore corrisponde all'antigene virale
Cellula T CD4+ (noto anche come cellula T helper)	Componente del sistema immunitario adattativo	Aiuta l'attività di altre cellule immunitarie rilasciando citochine; riconosce i peptidi presentati sulle molecole MHC II presenti sulle APC; svolge un ruolo importante nell'innescare e modellare la risposta immunitaria adattativa
Cellula T CD8+ (nota anche come cellula T citotossica o killer)	Componente del sistema immunitario adattativo	La maggior parte delle cellule CD8+ esprime TCR che riconoscono un antigene specifico; riconosce MHC I. Affinché il TCR si leggi alla molecola MHC I, deve essere accompagnato da una glicoproteina chiamata CD8
Cellula T $\gamma\delta$ (Cellule T gamma delta)	Linfociti citotossici, sovrappongono sia l'immunità innata che quella adattativa	Una cellula T non convenzionale; coinvolta in un ampio spettro di funzioni pro-infiammatorie che non si limitano alla presentazione dell'antigene mediata da MHC; può presentare funzioni di regolazione
Cellule T Natural Killer (NK)	Caratteristiche dei sistemi immunitari adattativi e innati; popolazione specializzata di cellule T	Condividono le caratteristiche delle cellule NK, producono grandi quantità di citochine quando stimolate; contribuiscono alle risposte immunitarie antibatteriche e antivirali; promuovono la sorveglianza immunitaria correlata al tumore
Cellule Natural Killer (NK)	Si sviluppano nel midollo osseo; componente del sistema immunitario adattativo	Forniscono una risposta rapida alle cellule infettate da virus mediante l'espressione modificata di MHC I sulla superficie cellulare e reagiscono alle cellule tumorali nella risposta immunitaria adattativa; causano la morte cellulare attraverso l'apoptosi. Possono riconoscere le cellule anomale in assenza di anticorpi e MHC, mentre mantengono la tolleranza verso le cellule normali e sane
Cellula dendritica	Derivata da cellule precorritrici mieloidi; componente del sistema immunitario adattativo e innato	Catturano e processano antigeni per aiutare i recettori delle cellule T e B; importante APC; si sviluppano da monociti. Producono alti livelli di interferone di tipo I e svolgono un ruolo nella difesa antivirale dell'ospite e nell'autoimmunità
Macrofago	Componente del sistema immunitario innato	Forniscono una risposta rapida e ampia nei confronti degli agenti patogeni; fondamentali per la difesa dell'ospite
Mastocita	Componente del sistema immunitario innato	Mediano le risposte infiammatorie come l'ipersensibilità e le reazioni allergiche
Granulocita	Componente del sistema immunitario innato	Importanti mediatori della risposta infiammatoria. Tre tipi: neutrofili, eosinofili e basofili

APC, cellula presentante l'antigene; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; TCR, recettore delle cellule T
Basato sul contenuto dell'articolo di Noonan 2015; Warrington 2011

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adottivo

Riquadro 3. Tipi di ACT: TIL, TCR e CAR

TIL: utilizza cellule immunitarie ottenute dal tumore resecato del paziente e che sono penetrate all'interno e intorno al tumore, note come linfociti infiltranti il tumore (TIL). È stato usato per trattare con successo il melanoma in stadio avanzato, i tumori cervicali, colorettali ed epatici. Terapia con cellule T endogene: utilizza cellule T specifiche del tumore estratte dal sangue.

TCR: comporta l'ingegnerizzazione delle cellule T del paziente per esprimere un recettore specifico delle cellule T (TCR). I TCR possono riconoscere gli antigeni all'interno delle cellule tumorali. Piccoli pezzi di questi antigeni vengono trasportati nella superficie cellulare e presentati al sistema immunitario come parte di una raccolta di proteine chiamata complesso MHC. Il TCR è stato testato in diversi tumori solidi e risulta promettente nel trattamento del melanoma e del sarcoma.

CAR: utilizza parti di anticorpi sintetici (anticorpo chimerico) che riconoscono antigeni specifici sulla superficie delle cellule.

Adattato da: Tokarew 2019

Panoramica del trasferimento cellulare adottivo

Il trasferimento cellulare adottivo (ACT), noto anche come terapia cellulare adattiva, immunoterapia cellulare adattiva o terapia di trasferimento di cellule T, è un tipo di immunoterapia che sta acquisendo rapidamente notorietà e che prevede la raccolta e l'utilizzo delle cellule immunitarie adattive del paziente stesso per il trattamento del suo tumore. Esistono diversi tipi di ACT (Riquadro 3), ma le cellule CAR-T sono quelle che hanno subito lo sviluppo più approfondito e che attualmente mostrano le maggiori promesse nel trattamento del cancro.

La terapia con cellule CAR-T utilizza cellule T geneticamente modificate prelevate dal paziente per attaccare selettivamente le cellule tumorali che causano la malattia. In altre parole, le cellule T vengono ingegnerizzate per sfruttare il potere dei meccanismi di difesa esistenti nell'organismo per combattere le cellule tumorali.

Meccanismo d'azione delle cellule T geneticamente modificate

Per creare le cellule CAR-T, i linfociti vengono estratti dal sangue del paziente attraverso il processo di leucoaferesi. Quindi, utilizzando un virus disarmato, i linfociti T selezionati vengono geneticamente modificati per produrre un recettore chimerico dell'antigene sulla loro superficie. I recettori sintetici ora presenti sui linfociti T consentono loro di riconoscere e legarsi agli antigeni presenti sulle cellule tumorali e di essere attivati indipendentemente dal TCR [vedere il Modulo 2 per una spiegazione dettagliata del processo di creazione delle cellule T geneticamente modificate]. Il recettore chimerico dell'antigene sulle cellule CAR-T è un ibrido

della regione di riconoscimento dell'antigene di un anticorpo combinato con un dominio di attivazione che può attivare direttamente le cellule T quando il CAR riconosce l'antigene bersaglio. Le cellule CAR-T sono quindi considerate „farmaci viventi“ in grado di replicarsi rapidamente e persistere per fornire attività antitumorale per lunghi periodi di tempo.

Quando la cellula T modificata incontra l'antigene verso cui è diretta, si attiva determinando proliferazione, secrezione di citochine e lisi delle cellule target (Chang 2017). In tal modo, la terapia con cellule CAR-T combina la specificità di un anticorpo con le funzioni citotossiche e di memoria delle cellule T per uccidere le cellule tumorali. La sindrome da rilascio di citochine (CRS), che è una risposta infiammatoria sistemica e un effetto collaterale potenzialmente letale della terapia con cellule CAR-T, può verificarsi quando il sistema immunitario è eccessivamente attivato durante la terapia CAR e secerne una quantità eccessiva di citochine.

Le CAR comprendono tre componenti principali: il dominio extracellulare, che è responsabile del riconoscimento dell'antigene, il dominio transmembrana, che supporta principalmente la stabilità delle CAR, e il dominio di segnalazione intracellulare, che facilita la trasduzione del segnale per attivare le cellule T durante il riconoscimento dell'antigene (Figura 3).

Le cellule CAR-T di prima generazione erano in grado di riconoscere e uccidere le cellule bersaglio in vitro, ma non persistevano in vivo e non erano clinicamente efficaci: per diventare più attive e persistenti, le cellule CAR-T richiedono una co-stimolazione [vedere il Modulo 2]. Le CAR di seconda e terza generazione contengono quindi domini co-stimolatori (CD28 o 4-1BB) per attivare in modo più potente le cellule T, in modo che sopravvivano più a lungo nella circolazione. La ricerca sulla terapia con cellule CAR-T ha fatto passi avanti e ora si stanno valutando prodotti CAR di quinta generazione in studi clinici.

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adottivo

La maggior parte dei prodotti approvati di cellule CAR-T fino ad oggi ha come bersaglio l'antigene CD19 del lineage delle cellule B e quindi sono spesso indicati come terapie anti-CD19. CD19 è una proteina sulla superficie delle cellule B immature che rimane presente fino a quando non diventano plasmacellule completamente mature. CD19 funziona come componente dominante di segnalazione di un complesso multimolecolare sulla superficie delle cellule B mature e agisce come co-recettore fondamentale per la trasduzione del segnale BCR [vedere il Modulo 2]. CD19 è espresso sulla superficie della maggior parte delle forme di LLA (leucemia linfoblastica acuta), leucemia linfoblastica cronica (CLL) e linfomi a cellule B. Infatti, la maggior parte dei tumori maligni delle cellule B esprime CD19 a livelli da normali ad alti. Rispetto alle cellule sane in cui CD19 trasmette segnali alla cellula B per avvisarla che il BCR ha riconosciuto un antigene, nel tumore questa segnalazione diventa disegolata e può avvenire senza legame con l'antigene stimolando così l'attivazione inappropriata, la sopravvivenza e i segnali di crescita nella cellula. In questo modo, CD19 aiuta la sopravvivenza delle cellule tumorali ma, a causa del suo importante ruolo nella proliferazione di tali cellule, il targeting di CD19 è vantaggioso nel trattamento del cancro. CD19 è presente solo sulle cellule B immature, non sulle cellule mature che producono anticorpi, sulle cellule staminali emopoietiche o su altri tessuti. Tuttavia, poiché il CD19 è presente sulle cellule normali, le cellule CAR-T che prendono di mira il CD19 distruggono tutte le cellule B immature sane causando l'aplasia delle cellule B, un altro effetto avverso della terapia CAR-T che è spesso di natura cronica ma può essere gestito con successo [vedere il Modulo 4].

Oltre alle cellule CAR-T ingegnerizzate per colpire il CD19, ora è possibile modificare le cellule per colpire l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) espresso sulla superficie delle cellule del mieloma. Le cellule CAR-T che prendono di mira il BCMA hanno dimostrato un'efficacia impressionante nel mieloma multiplo (MM) con due terapie approvate, idecabtagene vicleucel (ide-cel) e ciltacabtagene autoleucel (cilda-cel), ora standard di cura per i pazienti con malattia recidivante e refrattaria.

Terapia con cellule CAR-T in ambito clinico

Le cellule CAR-T anti-CD19 per il trattamento dei tumori maligni a cellule B CD19, comprese le leucemie acute e croniche a cellule B e i linfomi non-Hodgkin a cellule B, rappresentano l'approccio terapeutico con cellule T più avanzato attualmente in uso. Studi chiave hanno riportato alti tassi di remissione (oltre l'80%) in pazienti con LLA refrattaria al trattamento (Buechner 2017; Locke 2017), con risultati recenti per il linfoma a grandi cellule B che indicano un potenziale curativo della terapia con cellule

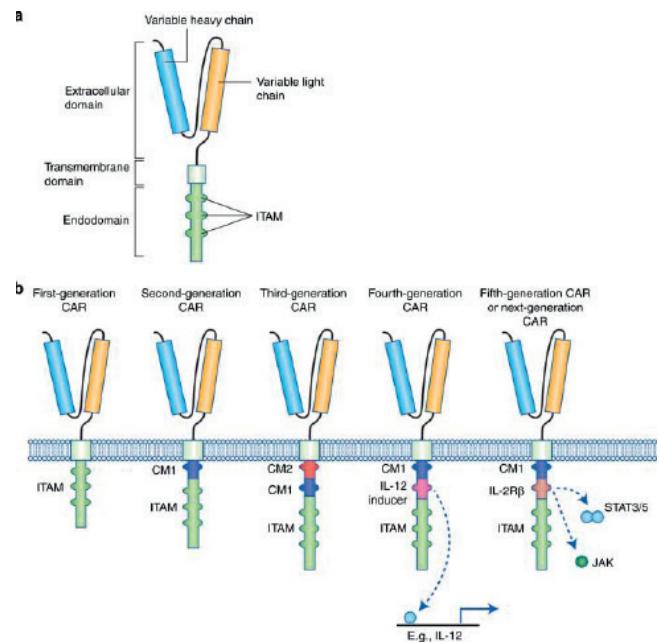


Figura 3. Struttura delle diverse generazioni CAR. a) Per facilitare il processo di trasferimento genico, è stato progettato un singolo gene artificiale che produceva una proteina funzionale in grado sia di riconoscere l'antigene sia di trasmettere segnali alla cellula. In queste prime cellule CAR-T, i domini variabili della catena pesante e leggera erano collegati insieme con un linker flessibile per creare un frammento variabile a catena singola (scFv). La transmembrana è fondamentale per l'espressione sulla superficie e la stabilità del recettore. L'endodominio (o dominio intracellulare) è il componente centrale della maggior parte dei CAR e contiene gli ITAM (motivi di attivazione basati su tirosina dell'immunorecettore) che sono importanti per la trasduzione del segnale. b) Lo sviluppo dei CAR era basato sulla struttura e sulla composizione dell'endodominio. Mentre i CAR di prima generazione contenevano un singolo dominio intracellulare CD3ζ, i CAR di seconda generazione sono stati realizzati per migliorare la proliferazione e la citotossicità delle cellule T aggiungendo un dominio co-stimolatorio come CD28 o CD137. Ai CAR di terza generazione è stata aggiunta una terza sequenza di segnalazione intracellulare che utilizza un dominio co-stimolatorio come CD134 o CD137. I CAR di quarta generazione sono simili a quelli di seconda generazione ma includono una proteina (come l'interleuchina 12 [IL-12]), che viene espressa all'attivazione del CAR. Le cellule T trasdotte con CAR di quarta generazione sono chiamate TRUCKS (cellule T reindirizzate per l'uccisione mediata da citochine universali). I CAR di quinta generazione, attualmente in fase di valutazione, si basano sui CAR di seconda generazione ma contengono un dominio citoplasmatico della catena β del recettore IL-2 troncato con un sito di legame per il fattore di trascrizione STAT3 per potenziare l'attivazione e la proliferazione delle cellule T. Fonte: Tokarew 2019

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adottivo

CAR-T rispetto allo standard di cura al follow-up di 3 anni nel linfoma a grandi cellule B (Kamdar 2025). È in corso lo sviluppo clinico dei CAR per il trattamento di altri tumori ematologici.

La terapia con cellule CAR-T per i tumori solidi è ancora in fase iniziale di sviluppo e, ad oggi, nessuna terapia ha ricevuto l'approvazione della FDA per i tumori solidi. La terapia CAR-T nei tumori solidi è stata studiata nel neuroblastoma, nel glioblastoma e in vari carcinomi, con risultati ottenuti da studi preclinici e clinici che forniscono informazioni per ulteriori progressi (Zhang 2025). Poiché l'incidenza dei tumori solidi è significativamente più alta di quella dei tumori ematologici, vi è un urgente bisogno di strategie CAR-T innovative che siano adattate alle sfide poste da questi tumori.

Le due sfide chiave che influenzano il successo della terapia con cellule CAR-T nei tumori solidi includono la fuga antigenica e l'eterogeneità tumorale, nonché il microambiente immunosoppressivo del tumore (Tu 2025), come descritto in dettaglio di seguito:

1. Fuga antigenica ed eterogeneità tumorale: La fuga antigenica si riferisce al fenomeno in cui le cellule tumorali riducono o perdono completamente l'espressione degli antigeni bersagliati dalle cellule CAR-T. Pertanto, lo sviluppo di agenti antitumorali che prendono di mira più antigeni contemporaneamente o la modifica delle cellule CAR-T per riconoscere più di un antigene potrebbero essere soluzioni per eludere il rilevamento. La fuga antigenica limita anche le risposte a lungo termine alla terapia con cellule CAR-T nei tumori ematologici.

I tumori solidi sono composti da una miscela eterogenea di tipi cellulari, ciascuno dei quali può possedere caratteristiche genetiche e fenotipiche diverse, che alla fine aiutano le cellule a eludere il rilevamento e contribuiscono alla resistenza al trattamento. Questa eterogeneità tumorale comprende anche l'espressione di antigeni sulla superficie delle cellule tumorali che le terapie con cellule CAR-T sono progettate per riconoscere. La variabilità nell'espressione degli antigeni rende difficile identificare uno o più antigeni bersaglio che possano essere colpiti dalle cellule CAR-T. La ricerca sta valutando l'utilizzo di cellule T simili ai natural killer che esprimono CAR per affrontare l'eterogeneità tumorale attraverso l'uso di una combinazione di immunità innata e adattativa (Zhang 2025).

2. Il microambiente immunosoppressivo del tumore è caratterizzato da una complessa relazione tra componenti cellulari e molecolari, che successivamente sopprimono le risposte immunitarie, creando un ambiente sfavorevole per le cellule CAR-T che tentano di infiltrarsi e distruggere le cellule tumorali. Oltre alla

compromissione della risposta immunitaria, le barriere fisiche, tra cui lo stroma denso e la vascularizzazione anomala, influenzano negativamente l'infiltrazione e la distribuzione delle cellule CAR-T in tutto il tumore solido e, di conseguenza, riducono l'efficacia della terapia con cellule CAR-T. Un approccio promettente a questo problema consiste nell'utilizzare una combinazione di terapia con cellule CAR-T e inibitori dei checkpoint. Un'altra strategia attualmente in fase di valutazione consiste nel modificare geneticamente le cellule CAR-T per esprimere citochine o molecole costimolatorie al fine di migliorarne la proliferazione, la sopravvivenza e le funzioni citotossiche (Patel 2025).

Nelle neoplasie ematologiche maligne e nei tumori solidi, la terapia con cellule CAR-T è associata a tossicità significative che includono citotossicità on target/off tumor, sindrome da rilascio di citochine (CRS), sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettive immunitarie (ICANS) e sindrome simile alla linfocitocitosi emofagocitica associata alle cellule effettive immunitarie [vedere il Modulo 4]. Tecniche innovative, come la modifica della struttura delle cellule CAR-T per ottenere una finestra terapeutica durante la quale esse prendono di mira selettivamente gli antigeni associati al tumore risparmiando i tessuti normali, potrebbero rivelarsi utili per ridurre le tossicità (Tu 2025). L'uso di meccanismi di commutazione per controllare l'attivazione e l'inibizione delle cellule CAR-T dopo l'infusione può fornire una protezione aggiuntiva per migliorare la sicurezza della terapia. Questi meccanismi di commutazione coinvolgono diverse modalità, tra cui l'uso di corticosteroidi, geni suicidi inducibili, anticorpi oncoclonali mirati alle cellule CAR-T inegnerizzate, inibitori della proteasi e reattività a stimoli esterni come la luce e gli ultrasuoni (Tu 2025).

Permaneggono preoccupazioni relative alla sicurezza a lungo termine, in particolare i rischi di mutagenesi inserzionale e trasformazione cellulare (Patel 2025). La mutagenesi inserzionale si verifica quando i vettori virali utilizzati per introdurre i costrutti CAR si integrano nel genoma ospite in siti che possono interferire con la normale funzione genica o attivare oncogeni, il che può portare a una trasformazione maligna (Patel 2025). Sono stati identificati eventi avversi effettivi, come neoplasie secondarie delle cellule T, in pazienti trattati con terapie con cellule CAR-T mirate al BCMA o al CD19 (Verdun 2024) [vedere il Modulo 5].

In conclusione, sebbene le terapie con cellule CAR-T di seconda generazione abbiano dimostrato un notevole successo clinico, permaneggono ancora molte sfide. Una nuova era nel campo della terapia con cellule CAR-T vedrà processi di produzione più rapidi, risposte durature e profili di sicurezza migliorati. Gli aggiornamenti nelle indicazioni, tra cui il linfoma non Hodgkin e il mieloma

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adottivo

multiplo, dove i miglioramenti di nuova generazione, che vanno dal doppio targeting alla mitigazione della neurotoxicità alla somministrazione in prima linea, mireranno a offrire nuove opzioni terapeutiche per un intervento precoce con una più ampia accessibilità per i pazienti e strategie curative (Carre 2025).

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adottivo

Riferimenti bibliografici

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): S33-40

Buechner, J. et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk* 2017; 17:S263-S4:

Carre I, Lamisere H, Kocula K. Pushing the boundaries in cell therapy: CAR T updates from EHA 2025. Disponibile qui: Pushing The Boundaries In Cell Therapy CAR-T Updates From EHA 2025: Accesso effettuato a settembre 2025

Chang ZL, Chen YY. CARs: synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond. *Trends Mol Med*. 2017; Y23:430-50

Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:11-22

Garay PA, McAllister AK. Novel roles for immune molecules in neural development: implications for neurodevelopmental disorders. *Front Synap Devel* 2010; doi: 10.3389/fnsyn.2010.00136

Kamdar M, Solomon SR, Amason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care for second-line relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM study. *Journal of Clinical Oncology* 2025; 43. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00399>

Locke FL, et al. Clinical and biologic covariates of outcomes in ZUMA-1: a pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (r-NHL). *J Clin Oncol*. 2017; 35(15 suppl): DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7512

Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14:49

Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Science Translational Medicine* 2015; 7(288):288ra78

Patel KK, Tariveranmoshabad M, Kadu S, et al. From concept to cure: the evolution of CAR-T cell therapy. *Molecular Therapy* 2025; 33:2123-2140

Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech* 2015; 8:337-50

Tokarew N, Ogonek J, Endres S, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer* 2019; 120:26-37

Tu Z, Chen Y, Zhang Z, Meng W, Li L. Barriers and solutions for CAR T therapy in solid tumors. *Cancer Gene Therapy* 2025; 32:923-934

Vaillant AA, Sabir S, Jan A. Physiology, Immune Response. In: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024. Disponibile qui: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>

Verdun N, Marks P. Secondary cancers after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 2024; 390:584-586

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7(Suppl. 1):S1

Zhang G, Bai M, Du H, et al. Current advances and challenges in CAR-T therapy for hematological and solid tumors. *ImmunoTargets and Therapy* 2025; 655-680. DOI: 10.2147/ITT.S519616

Modulo II: Procedura della terapia con cellule CAR-T autologhe

Punti riassuntivi:

- Le cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR) combinano le capacità di riconoscimento dell'antigene di un anticorpo con le capacità di uccidere direttamente una cellula T
- Le cellule CAR-T nell'uso clinico attuale hanno come target l'antigene delle cellule B CD19, anche se sono in corso ricerche per realizzare cellule CAR-T contro molti target
- A causa dell'alto rischio di progressione della malattia durante il processo di produzione delle CAR-T, per tenere sotto controllo la malattia tra l'aferesi e la somministrazione della terapia con cellule CAR-T si può somministrare la terapia ponte (chemioimmunoterapia convenzionale, terapie mirate o radioterapia)
- Il trattamento di linfodeplezione, destinato a ridurre le cellule T, B e natural killer, per aumentare e migliorare la proliferazione delle cellule CAR-T e potenzialmente limitare il rigetto mediato dalle cellule T dell'ospite, può causare mielosoppressione con conseguente infezione. Si devono istruire i pazienti e gli operatori sanitari a prestare attenzione ai segni/sintomi dell'infezione e a sapere quando e chi contattare in caso si verifichi
- Le strategie per affrontare le sfide di produzione possono consentire di realizzare un prodotto migliore di cellule CAR-T per tutti i pazienti

Modulo II: Procedura della terapia con cellule CAR-T autologhe

- I. Strutture per la somministrazione della terapia con cellule CAR-T
- II. Raccolta di cellule T e preparazione per l'infusione di CAR-T
 - A. Selezione/idoneità dei pazienti
 - B. Leucoaferesi
 - C. Terapia ponte e linfodeplezione
- III. Ingegnerizzazione delle cellule T
- IV. Limiti della terapia con cellule CAR-T
 - A. Resistenza e recidiva della malattia
 - B. Tossicità del trattamento
 - C. Costo elevato della terapia con cellule CAR-T
- V. Prospettive future

Riferimenti bibliografici

Modulo II: Procedura della terapia con cellule CAR-T autologhe

Modulo II

Strutture per la somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Le terapie cellulari adattive promettono di rivoluzionare la lotta contro il cancro. Le cellule T umane ingegnerizzate geneticamente per esprimere recettori chimerici dell'antigene (CAR) o recettori delle cellule T (TCR) al fine di reindirizzare la loro specificità citotossica verso le cellule tumorali offrono nuovi approcci per trattare, e possibilmente curare, malattie maligne e non maligne precedentemente non trattabili. La terapia CAR-T era precedentemente somministrata prevalentemente in regime di ricovero ospedaliero a causa della possibilità di tossicità rapide e potenzialmente letali. Tuttavia, con l'aumentare delle conoscenze e dell'esperienza clinica relative a questi prodotti, nonché del numero di opzioni terapeutiche CAR-T progettate per garantire un profilo di sicurezza migliorato, la somministrazione ambulatoriale della terapia CAR-T è stata ampliata. Come previsto, il passaggio all'assistenza ambulatoriale (per pazienti selezionati) è un meccanismo per superare la frequente carenza di posti letto ospedalieri e gli elevati costi dell'assistenza ospedaliera.

A causa delle somiglianze nei servizi delle strutture e nelle cure di supporto necessari per le procedure di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e la

sommministrazione di CAR-T, molti centri che eseguono HSCT sono diventati ora anche centri designati per la terapia con cellule CAR-T. I requisiti che un centro deve soddisfare per poter somministrare le cellule CAR-T, compresa la formazione speciale per gli operatori sanitari addetti alla somministrazione di questo nuovo trattamento, comportano un numero ristretto di centri autorizzati e la necessità per i pazienti di spostarsi in una città lontana per sottoporsi al trattamento. La distribuzione dei centri su un vasto territorio evidenzia la necessità di una stretta e migliore collaborazione nella cura del paziente tra ematologi/oncologi invianti, gli specialisti del centro CAR-T e i medici di base (Beaupierre 2019). Il coordinamento dei servizi di assistenza ai pazienti è spesso responsabilità di infermieri specializzati in oncologia o infermieri con pratica avanzata.

Raccolta di cellule T e preparazione per l'infusione di CAR-T

Il processo clinico correlato alla somministrazione della terapia con cellule CAR-T è illustrato nella Figura 1.

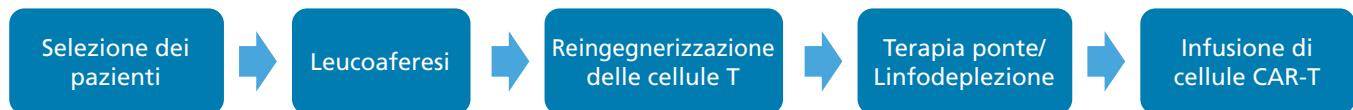


Tabella 1. Considerazioni sull'idoneità in relazione al paziente e alla patologia

Tabelle 1. Patienten- und krankheitsbezogene Eignungsaspekte	
Caratteristiche relative al paziente	Caratteristiche relative alla patologia
Essere in condizioni di salute sufficientemente buone per ricevere la terapia, buon performance status ¹	È consigliabile l'identificazione precoce dei candidati idonei poiché la chemioterapia in corso può determinare la deplezione delle cellule T; quantità adeguate di cellule T necessarie per la raccolta e la generazione di cellule CAR-T
Assenza di complicanze/tossicità residue del trattamento precedente, funzione organica adeguata e riserva fisiologica per tollerare febbri elevate e sintomi concomitanti	La patologia deve rispondere al trattamento con cellule CAR-T e corrispondere all'indicazione riportata sull'etichetta del prodotto
Assenza di infezione dimostrata con test negativi per infezioni batteriche e virali	I criteri di patologia e di remissione sono conformi alle linee guida pubblicate per indicazioni specifiche
Disporre di una copertura assicurativa sanitaria o di altre fonti per finanziare il trattamento	Senza interessamento del sistema nervoso centrale
Nessuna malattia autoimmune significativa nell'anamnesi	Mancanza di altre opzioni terapeutiche adeguate a basso rischio
Tipo di trattamento chemioterapico precedente, in particolare, agenti che danneggiano le cellule T (ad es. agenti alchilanti)	Nessun precedente trattamento con trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

¹ Un performance status secondo ECOG >2 non è raccomandato dall'EBMT, anche se nei dati del mondo reale sono stati inclusi pazienti con punteggi più alti (Yakoub-Agha 2018)

Modulo II: Procedura della terapia con cellule CAR-T autologhe

Selezione/idoneità dei pazienti (requisiti generali)

La maggior parte dei centri richiede un controllo approfondito dell'idoneità nonché una discussione di ogni paziente in un comitato multidisciplinare, di cui spesso fanno parte specialisti di cure palliative, neurologi e personale di terapia intensiva. Le caratteristiche del paziente e della patologia hanno un ruolo determinante nella definizione dell'idoneità al trattamento (Tabella 1). L'impatto della patologia al momento della valutazione è fondamentale; i pazienti con un basso impatto della patologia mostrano una tendenza a minori tossicità correlate al trattamento e ne traggono maggiore beneficio (Park 2018). Devono essere eseguiti test di laboratorio di screening e imaging per valutare la funzione degli organi e l'idoneità del paziente, analogamente a quanto si farebbe per valutare l'idoneità all'arruolamento in uno studio clinico. Si raccomandano una conta assoluta dei neutrofili $> 1,0 \times 10^9/L$ (evidenza di un'adeguata riserva di midollo osseo) e una conta assoluta dei linfociti $> 0,2 \times 10^9/L$ (evidenza di recupero della conta dopo la terapia con corticosteroidi come marker surrogato del washout dei corticosteroidi) (Yakoub-Agha 2018). Nei pazienti deve essere posizionato un catetere venoso centrale per la procedura e per il trattamento successivo [vedere il Modulo 4 per informazioni dettagliate sull'idoneità dei

sanguigno (Smith 1997). La tempistica della leuкоaferesi deve essere strettamente coordinata con l'oncologo principale, la persona di riferimento del paziente e il team CAR-T. Una bassa conta di leucociti e linfociti dovuta a un trattamento precedente può rendere più complessa la raccolta di cellule T per la produzione di CAR-T. Il prodotto specifico di cellule CAR-T da somministrare determinerà il numero target di cellule da raccogliere, di solito tra 100 ml e 400 ml. Generalmente è necessaria una sola sessione di raccolta.

Con la criconservazione di cellule T raccolte poco dopo la diagnosi di un tumore ematologico (se eseguita) si può ottenere un'efficacia migliore rispetto alle cellule T raccolte dopo un trattamento citotossico. Alcuni centri eseguono la raccolta e la criconservazione delle cellule all'inizio del percorso terapeutico del paziente con l'obiettivo di aumentare l'efficacia delle cellule CAR-T qualora siano necessarie in una data successiva. I campioni criconservati possono consentire una maggiore flessibilità nel processo terapeutico con cellule CAR-T.

Per quanto riguarda il trattamento del linfoma a cellule mantellari [vedere il Modulo 3], le cellule cancerose circolanti che esprimono CD19 nel prodotto raccolto durante la leuкоaferesi vengono rimosse. Questo perché i pazienti con linfoma a cellule mantellari possono presentare un numero elevato di cellule cancerose circolanti e/o blasti leucemici nel sangue periferico e una quantità relativamente inferiore di cellule T nel materiale usato per la produzione delle cellule CAR-T. La rimozione delle cellule tumorali riduce il rischio di attivazione, espansione ed esaurimento delle cellule CAR-T anti-CD19 durante il processo di produzione ex-vivo (Mian 2021).

Sebbene la leuкоaferesi sia generalmente considerata una procedura sicura, esistono alcuni effetti collaterali noti, tra cui:

- Stanchezza
- Nausea
- Vertigini
- Sensazione di freddo
- Sensazione di formicolio alle dita e intorno alla bocca

Complicanze gravi come frequenza cardiaca anomala e convulsioni possono verificarsi durante la leuкоaferesi, ma sono estremamente rare (Maus 2016).

Riquadro 1. Argomenti per la formazione dei pazienti prima di iniziare la leuкоaferesi

- Il processo di leuкоaferesi (durata)
- Potenziali reazioni alla leuкоaferesi
- Coinvolgimento del caregiver
- Aspetti finanziari rilevanti della terapia con cellule CAR-T (costo del trattamento, costi relativi a viaggio, alloggio e tempo trascorso lontano da casa)
- Potenziale rischio di guasto durante la produzione, che potrebbe richiedere una nuova aferesi, precludere o ritardare la somministrazione di cellule CAR-T [ulteriori informazioni sulle esigenze di informazione del paziente e del caregiver sono esposte nel Modulo 4]

pazienti]. Infine, è importante consultare le linee guida del produttore e le informazioni relative all'approvazione normativa per valutare l'idoneità specifica del paziente.

Leuкоaferesi

La leuкоaferesi (detta anche aferesi) è la raccolta di linfociti T maturi non mobilizzati CD3-positivi dal sangue periferico per la produzione di cellule CAR-T (Figura 2). La raccolta di cellule T durante la leuкоaferesi varia, ma solitamente richiede dalle 2 alle 3 ore e prevede il prelievo di sangue dal corpo del paziente, la separazione dei leucociti e la reiniezione del resto del sangue nel circolo

Modulo II: Procedura della terapia con cellule CAR-T autologhe

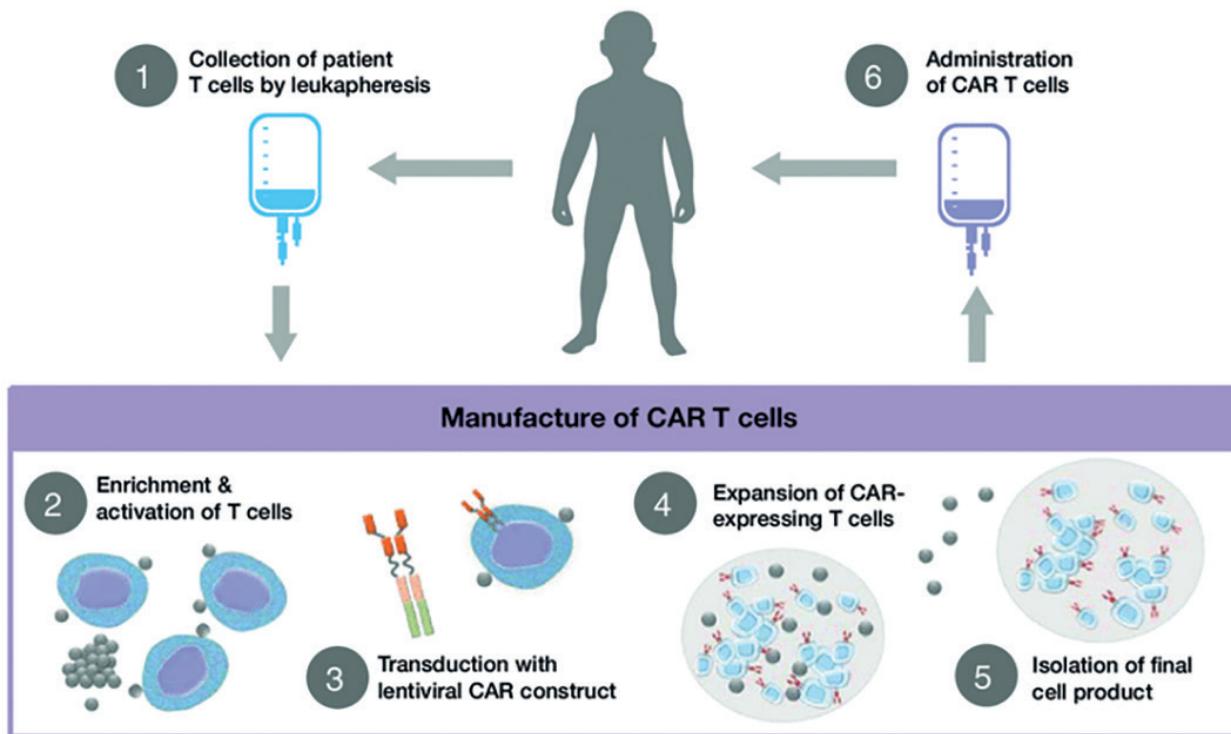


Figura 2. Processo di trattamento delle cellule CAR-T. Il processo di trattamento inizia con la leuкоaferesi delle cellule T. Una volta isolate, vengono inviate alla produzione per realizzare cellule CAR-T geneticamente modificate, che vengono riprogrammate per l'uccisione di cellule B CD19+. Il vettore virale (fase 3) può variare a seconda del prodotto CAR-T fabbricato. L'ultima fase è la reinfezione delle cellule CAR-T. **Fonte:** Hucks 2019

Terapia ponte e di linfodeplezione

Terapia ponte

La progressione della malattia è altamente probabile in pazienti con malattie di base aggressive come il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) ricidivato/refrattario o la leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA) ricidivata/refrattaria. Questi pazienti sono pertanto ad alto rischio di progressione della loro malattia durante il processo di produzione delle CAR-T, che può durare da 2 a 4 settimane. L'avvio di una chemioimmunoterapia convenzionale, terapie mirate o radioterapia fornisce un ponte per mantenere la malattia sotto controllo tra

l'aferesi e la somministrazione della terapia con cellule CAR-T. L'obiettivo della terapia ponte è prevenire una rapida progressione della malattia durante questo periodo di intervallo e prima dell'infusione delle cellule CAR-T. I pazienti con un carico della patologia inferiore o una cinetica più lenta della patologia che possono essere monitorati da vicino durante la produzione di prodotti CAR-T potrebbero non richiedere necessariamente una terapia ponte (Jain 2019). Attualmente la scelta ottimale e la tempistica delle terapie ponte sono ancora sconosciute e spesso limitate da fattori quali comorbilità del paziente e patologia refrattaria. La terapia ponte non deve indurre complicanze importanti, come infezioni, emorragie o disfunzioni d'organo che potrebbero interferire con la terapia programmata di linfodeplezione e l'infusione di cellule CAR-T (Yakoub-Agha 2018).

La terapia ponte deve essere somministrata solo dopo aver completato la leuкоaferesi, affinché la qualità delle cellule CAR-T raccolte non sia compromessa.

Riquadro 2. Argomenti per la formazione dei pazienti al momento della terapia ponte

- Monitoraggio dei sintomi della malattia tra la leuкоaferesi e la somministrazione (linfoadenopatia palpabile, stato funzionale, rischio di infezione)
- Potenziali difficoltà nell'attesa della produzione delle cellule CAR-T
- Rassicurazione dei pazienti/caregiver fornendo informazioni sul processo di produzione

Modulo II: Procedura della terapia con cellule CAR-T autologhe

Riquadro 3. Argomenti per la formazione dei pazienti al momento della terapia di linfodeplezione

- Formazione di pazienti e caregiver sulla logistica, sui potenziali effetti collaterali e sulla gestione dei sintomi della chemioterapia linfodeplezione
- Formazione di pazienti e caregiver sulla prevenzione e la cura autonoma delle infezioni e su quando contattare un operatore sanitario
- Una febbre $\geq 38,5$ °C richiede una chiamata urgente al team CAR-T
- Praticare l'igiene delle mani ed evitare gli assembramenti e le persone infette
- Fornire informazioni su altri segni/sintomi di infezione e su quando recarsi al pronto soccorso
- Necessità che il caregiver sia costantemente presente con il paziente

Terapia di linfodeplezione

La finalità della chemioterapia di linfodeplezione prima dell'infusione di cellule CAR-T è la riduzione delle cellule T, B e natural killer per incrementare e migliorare la proliferazione delle cellule CAR-T in vivo e potenzialmente limitare il rigetto mediato dalle cellule T dell'ospite (Gust 2020). Pertanto, la linfodeplezione crea un ambiente immunitario favorevole per le cellule CAR-T, migliorandone l'espansione, la persistenza e l'attività clinica e riducendo al contempo il potenziale di risposte immunitarie anti-CAR (Wagner 2021).

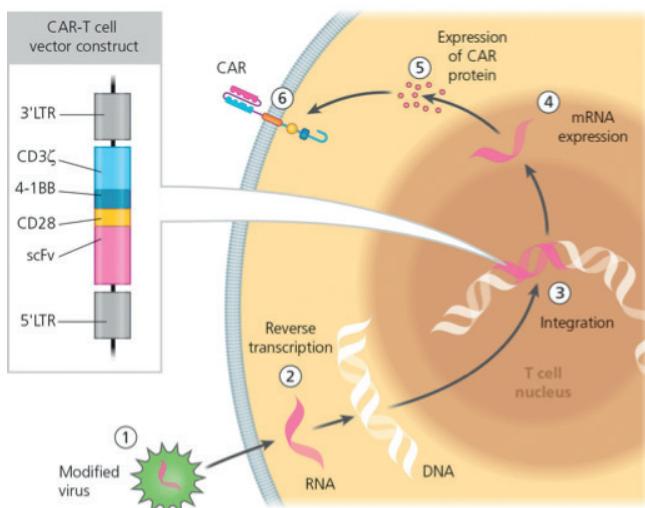


Figura 3. Trasferimento genico retrovirale. LTR, ripetizione terminale lunga; scFv, frammento variabile a catena singola 1) l'RNA codificante per il gene entra nella cellula T in un vettore lentivirus modificato dove viene 2) retro-trascritto in DNA e 3) integrato nel genoma della cellula T. 4) Il nuovo DNA viene trascritto in RNA messaggero (mRNA), che poi 5) dirige la sintesi di una proteina funzionale che permette 6) alla cellula T di esprimere il recettore chimerico antigen-specifico. **Fonente:** Leukaemia Care

I regimi possono variare in base all'indicazione per la patologia e alle raccomandazioni dei produttori, ma di norma includono fludarabina e ciclofosfamide somministrate per 3 giorni (Beaupierre 2019; Kochenderfer 2017; Turtle 2016). La linfodeplezione viene generalmente eseguita da 2 a 7 giorni prima dell'infusione programmata di CAR-T. I pazienti con infezioni attive devono essere esclusi e qualsiasi infezione deve essere sotto controllo prima di iniziare la linfodeplezione (Yakoub-Agha 2018). La disponibilità di CAR-T deve essere confermata prima di iniziare il regime di linfodeplezione (Kymriah 2020; Yescarta 2021).

Dopo la terapia di linfodeplezione, ai pazienti può essere richiesto di rimanere nel raggio di 2 ore (o meno) dal centro CAR-T in attesa della somministrazione della terapia con CAR-T. La mielosoppressione può durare da 1 a 2 settimane durante questo periodo e spesso vengono prescritti farmaci per la profilassi delle infezioni.

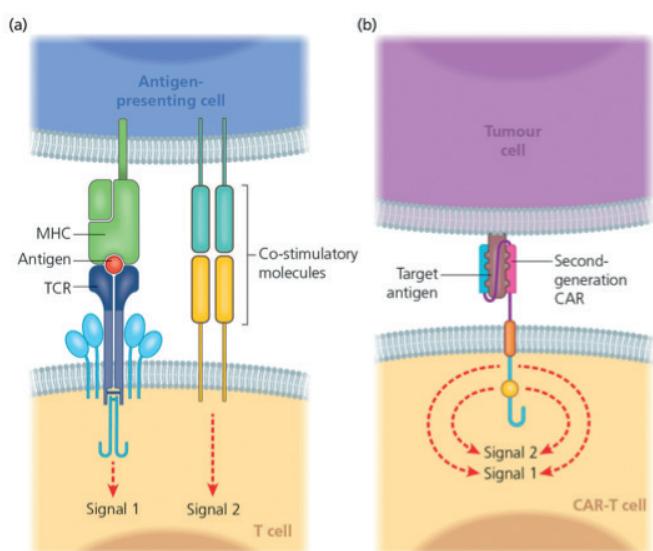


Figura 4. Costimolazione delle cellule T. MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; TCR, recettore delle cellule T. Le cellule T richiedono un secondo segnale che permetta loro di attivarsi. Questa stimolazione (segnale 2) è fornita dall'interazione tra molecole costimolatorie espresse sulla cellula presentante l'antigene e la cellula T (a). Le cellule infettate aumentano la quantità di molecole costimolatorie che si legano ai recettori costimolatori delle cellule T. Le cellule tumorali eludono il rilevamento riducendo la quantità di molecole costimolatorie e aumentando la quantità di molecole che agiscono in modo contrario e fungono da checkpoint. Il legame TCR-antigene fornisce sia il segnale 1 che 2, aggirando così la necessità di una costimolazione separata (b), il che aumenta l'efficacia e la persistenza delle cellule CAR-T. **Fonente:** Leukaemia Care

Ingegnerizzazione delle cellule T per la realizzazione di una terapia con cellule CAR-T

Una volta raccolto, il prodotto della leucoaferesi può essere spedito a una struttura commerciale dove le cellule T vengono isolate, attivate, modificate geneticamente con un vettore CAR-codificante ed espanso prima della criconservazione (Perica 2018). In alternativa, il processo di modificazione cellulare viene eseguito presso il centro di trattamento o nelle sue vicinanze.

Durante il processo di attivazione, le cellule T vengono incubate con il vettore virale che codifica per il CAR, e, dopo diversi giorni, il vettore viene rimosso dalla coltura. Il vettore virale usa un macchinario virale per attaccarsi alle cellule dei pazienti e all'ingresso nelle cellule il vettore introduce materiale genetico sotto forma di RNA (Figura 3). Nel CAR-T, questo materiale genetico codifica per il CAR. L'RNA viene retro-trascritto in DNA e si integra permanentemente nel genoma delle cellule del paziente. In questo modo l'espressione CAR viene mantenuta mentre le cellule si dividono e crescono. Il CAR viene poi trascritto e tradotto dalle cellule del paziente ed espresso sulla superficie cellulare. I vettori Lentivirus, un tipo di retrovirus, sono usati per il trasferimento genico, anche se esistono altri metodi attualmente in fase di studio, tra cui il sistema di trasposoni Sleeping Beauty o la trasfezione di mRNA (Levine 2017).

La costimolazione delle cellule T è necessaria affinché riconoscano gli antigeni [vedere il Modulo 1]. Per prevenire l'attivazione inappropriata delle cellule T, un secondo segnale è fornito dall'interazione tra le molecole co-stimolatorie espresse sulla cellula presentante l'antigene e sulla cellula T. Nelle cellule CAR-T di seconda generazione attualmente usate in ambito clinico, questo secondo segnale è fornito da una molecola costimolatrice (CD28 o 4-1BB) incorporata nel costrutto CAR, che attiva la cellula CAR-T per distruggere la cellula cancerosa (Figura 4).

Dopo il trattamento, il prodotto (ora congelato) viene spedito all'istituto in cui avrà luogo l'infusione. I produttori hanno un programma per coordinare la spedizione e l'identità del prodotto ed è consigliabile che gli operatori sanitari siano a conoscenza dell'uso di tali programmi (Perica 2018).

Problemi e limitazioni della terapia con cellule CAR-T

La terapia con cellule CAR-T ha suscitato grande interesse e ottenuto numerosi risultati positivi grazie al suo notevole impatto sul trattamento delle neoplasie ematologiche e di altre malattie non maligne. Nonostante questi successi, permangono alcune sfide da superare, quali la resistenza,

la tossicità del trattamento e i costi elevati della terapia.

Resistenza e recidiva della malattia

La terapia con cellule CAR-T non funziona per tutti i pazienti e la resistenza rimane un problema significativo. Esistono differenze tra la biologia delle cellule CAR-T e quella delle cellule T naturali che offrono sia opportunità che sfide per l'uso di questa terapia.

La modulazione dell'antigene è una delle principali cause di resistenza delle cellule CAR-T nelle neoplasie dei linfociti B e probabilmente rappresenta una sfida ancora maggiore nei tumori solidi. Nei bambini e nei giovani adulti con LLA a cellule B, la maggior parte delle recidive è associata alla perdita di CD19 (Labanieh 2023). Le cellule tumorali sfuggono al sistema immunitario e sviluppano una resistenza solitamente causata dalla perdita di antigene sulla superficie cellulare tumorale, che le rende non riconoscibili dalle cellule CAR-T. Ad esempio, l'assenza dell'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) è fondamentale per il normale funzionamento delle plasmacellule e l'assenza di BCMA è un meccanismo di resistenza nelle cellule CAR-T (il BCMA è sovraespresso nel mieloma multiplo e in alcuni tipi di leucemia e quindi è un bersaglio nel trattamento di questi disturbi).

Una seconda causa importante di resistenza delle cellule CAR-T è legata all'inadeguata potenza, persistenza, persistenza funzionale e/o disfunzione delle cellule T ed è tipicamente associata alla recidiva della malattia in assenza di modulazione dell'antigene (Labanieh 2023). La disfunzione è spesso causata dall'esaurimento delle cellule T che porta a una bassa proliferazione delle cellule T e alla citotossicità. Le cellule T nel prodotto CAR-T fabbricato a volte mostrano esaurimento a causa della scarsa qualità dei linfociti T raccolti a seguito di precedenti chemioterapie, declino immunitario legato all'età o stadio avanzato del cancro (Yang 2025).

Tossicità del trattamento

I pazienti sottoposti alla terapia con cellule CAR-T possono manifestare numerosi effetti collaterali potenzialmente letali, come la sindrome da rilascio di citochine (CRS) [vedere il Modulo 4]. Esistono diverse strategie, già in uso o in fase di sviluppo, per alleviare le tossicità „on-target, off-tumor“:

- 1) utilizzare la tecnologia del gene suicida iCasp9/AP1903 per rimuovere o distruggere le cellule CAR-T attivate in modo improprio, al fine di bilanciare l'efficace attivazione delle cellule T per garantire l'attività antitumorale e ridurre il potenziale di attivazione incontrollata, che può generare risposte immunitarie;
- 2) aumentare la capacità di targeting delle cellule CAR-T;
- 3) sviluppare cellule CAR-T a doppio bersaglio per

Modulo II: Procedura della terapia con cellule CAR-T autologhe

massimizzare la loro capacità di impedire ai tumori di sfuggire al rilevamento del sistema immunitario e limitare la loro tossicità fuori bersaglio;

4) controllare con precisione la dose di cellule CAR-T in diversi momenti somministrando dasatinib come interruttore on/off delle cellule CAR-T. Anche la lenalidomide può fungere da interruttore on/off per le cellule CAR-T;

5) progettare cellule CAR-T che autoregolano la produzione di citochine infiammatorie per ridurre la tossicità della CRS e aumentare la capacità di attaccare i tumori. Le cellule CAR-T secernenti Tocil- (derivate dal tocilizumab) hanno dimostrato efficacia antitumorale in vivo.

Costo elevato della terapia con cellule CAR-T

Il costo elevato della terapia con cellule CAR-T è determinato da diversi fattori:

- La complessità e la precisione del processo di produzione
- L'uso attualmente limitato della tecnologia alle neoplasie ematologiche, che ne limita l'applicazione su larga scala.

Grazie ai progressi ingegneristici, la produzione automatizzata in sistema chiuso offre l'opportunità di produrre cellule CAR-T direttamente nel punto di cura. Ciò ha consentito di ridurre non solo i costi, ma anche i ritardi e le difficoltà logistiche associati alla produzione centralizzata (Labanieh 2023).

I costi di ospedalizzazione e trattamento intensivo di complicanze quali la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la neurotossicità aumentano notevolmente i costi del trattamento.

Prospettive future

Le innovazioni nelle terapie CAR-T rientrano in due categorie principali: approcci di approvvigionamento e ingegnerizzazione delle cellule.

Lo sviluppo di terapie con cellule CAR-T che utilizzano cellule immunitarie prelevate da donatori sani (fonte allogenica) amplierebbe la disponibilità della terapia CAR-T e risolverebbe i limiti legati alla produzione e alla somministrazione, aumentando così l'accesso a questo trattamento. Le cellule T provenienti da un donatore sano potrebbero migliorare la potenza delle cellule T evitando l'ingegnerizzazione di cellule T con disfunzioni preesistenti (dovute a precedenti trattamenti citotossici) (Labanieh 2023). Sebbene i prodotti allogenici creerebbero le cosiddette terapie con cellule CAR-T pronte all'uso, immediatamente disponibili e che non

necessitano di essere prodotte per ogni singolo paziente, presenterebbero comunque il rischio di malattia del trapianto contro l'ospite e di rigetto delle cellule trasferite da parte del sistema immunitario dell'ospite.

In termini di ingegneria cellulare, l'applicazione degli strumenti di editing genomico e di biologia sintetica per conferire un maggiore controllo su quando, dove e con quale intensità agiscono le terapie CAR-T potrebbe migliorare principalmente la sicurezza e l'efficacia (Verma 2023). Esempi di strumenti di editing genomico e di biologia sintetica includono sistemi logici, on/off, commutabili, multi-target e blindati. Questi approcci innovativi, in particolare quelli logici, on/off e commutabili, potrebbero avere un impatto positivo sulla sicurezza, l'efficacia, la facilità di somministrazione, i costi di produzione e la velocità. Diversi studi, ad esempio, hanno ora riportato il controllo della tossicità mantenendo l'efficacia terapeutica utilizzando la tecnologia CAR-T commutabile.

È possibile attivare e disattivare la terapia CAR-T commutabile (sCAR-T), consentendo un'attività controllabile delle cellule trasferite in modo adattivo. In questa nuova terapia, le cellule sCAR-T vengono attivate quando il recettore CAR commutabile si lega a un anticorpo commutabile specifico per il tumore. Questo attiva quindi le cellule sCAR-T contro le cellule tumorali (Scripps Research 2022).

Altri due approcci in fase di studio sono l'uso della nanotecnologia per creare cellule CAR-T all'interno dell'organismo e l'uso della tecnologia di editing genetico CRISPR/Cas9 per progettare con maggiore precisione le cellule T. CRISPR-Cas9 comporta un rischio di eventi mutageni basati su CRISPR a lungo termine e tale rischio potrebbe intensificarsi quando si producono centinaia o migliaia di prodotti allogenici con un unico processo di fabbricazione (Labanieh 2023).

Aumentare l'efficacia delle cellule CAR-T utilizzandoli in combinazione con inibitori del checkpoint immunitario può portare a risultati terapeutici significativi. La ricerca suggerisce che la combinazione delle cellule CAR-T con agenti di blocco PD-1 aumenta la sopravvivenza delle cellule CAR-T e favorisce l'uccisione delle cellule tumorali PD-L1-positive, contribuendo a migliorare l'efficacia terapeutica e la persistenza delle cellule CAR-T.

Modulo II: Procedura della terapia con cellule CAR-T autologhe

Riferimenti bibliografici

- Beaupierre A, Lundberg R, Marrero L, et al. Management across settings: an ambulatory and community perspective for patients undergoing CAR-T-cell therapy in multiple care settings. *Clin J Onc Nurs* 2019; 23(Suppl):27-34
- Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027
- Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR-T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsing or refractory B-ALL. *Blood Cancer J* 2019; <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6>
- Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321
- Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017; 35:1803-13
- Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile qui: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Accesso effettuato a maggio 2021
- Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation. *Nature* 2023; 614:635-648
- LeukemiaCare. CAR-T, Chapter 1: Introduction to CAR-T cells. Disponibile qui: CAR-T – Leukaemia Care e-learning (leukaemialearning.org.uk). Accesso effettuato a giugno 2021
- Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global manufacturing of CAR T cell therapy. *Mol Ther: Methods & Clin Devel* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006>.
- Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *Oncologist* 2016; 21:608-617
- Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2021. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510>
- Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:449-459
- Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralt SSA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR-T cell products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:1135-1141
- Ruella M, Korell F, Porazzi P, et al. Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor T cells in hematological malignancies. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023; 22:976-995
- Scripps Research 2022. Calibr reports promising results from first-in-human clinical trial of switchable CAR-T (CLBR001 + SWI019), a next-generation universal CAR-T platform designed to enhance the versatility and safety of cell therapies. Scripps Research Institute
- Smith J.W. Apheresis techniques and cellular immunomodulation. *Ther Apher* 1997; 1:203-206
- Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016; DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf8621
- Verma M, Obergfell K, Topp S, et al. The next-generation CAR-T therapy landscape. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023; 22:776-777
- Wagner D, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021; 18:379-393
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2018; 105:297-316
- Yang Z, Ha B, Wu Q, et al. Expanding the horizon of CAR T cell therapy: from cancer treatment to autoimmune diseases and beyond. *Frontiers in Immunology* 2024; 16:154453
- Yescarta foglietto illustrativo. Kite Pharma. 2021. <https://www.kitepharma.com/science-medicine/cell-therapy-technology>

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

Punti riassuntivi

- A differenza dei trattamenti antineoplastici convenzionali, le cellule CAR-T sono organismi viventi e la loro espansione e attività antineoplastica è un processo dinamico, poco compreso
- A differenza della maggior parte dei trattamenti convenzionali del cancro o del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), non è stato ancora stabilito un limite massimo di età per il trattamento con le terapie con cellule CAR-T
- Tutte le terapie con cellule CAR-T sono accompagnate da un'avvertenza speciale relativa a diverse tossicità gravi e potenzialmente letali, compreso il rischio di neoplasie secondarie
- Finora la terapia CAR-T è stata approvata per il trattamento di LLA refrattaria/recidivante in bambini e adulti, linfomi a cellule B e mieloma multiplo in pazienti che hanno registrato una progressione o non hanno risposto ad almeno quattro linee di terapia precedenti
- Gli studi reali sulla terapia con cellule CAR-T, che solitamente non prevedono requisiti rigorosi di inclusione e partecipazione, mostrano risultati nei pazienti paragonabili a quelli degli studi clinici

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

- I. Introduzione
- II. Cellule CAR-T nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta
 - A. Efficacia e sicurezza
- III. Cellule CAR-T nel trattamento dei linfomi non Hodgkin a cellule B
 - A. Efficacia e sicurezza
- IV. Cellule CAR-T nel trattamento del mieloma multiplo
 - A. Efficacia e sicurezza
- V. Studi clinici reali
- VI. Dosi raccomandate dal fabbricante di cellule CAR-T
- VII. Prospettive future

Riferimenti bibliografici

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

Introduzione

La terapia con cellule CAR-T ha dato il via a una rivoluzione nel trattamento dei pazienti affetti da neoplasie ematologiche a cellule B recidivanti/refrattarie, quali la leucemia linfocitica acuta a cellule B, il mieloma multiplo e il linfoma non Hodgkin. Sono in corso studi clinici per valutare l'uso della terapia con cellule CAR-T nella leucemia mieloide acuta, nei tumori solidi e in alcune malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico e la miastenia grave. A differenza dei trattamenti antineoplastici convenzionali, le cellule CAR-T sono organismi viventi e la loro espansione e attività antineoplastica è un processo dinamico, non ancora del tutto compreso.

Le autorizzazioni europee e statunitensi di queste immunoterapie cellulari adattive (Tabella 1) si sono basate sulle prime evidenze di attività antitumorale emerse da studi clinici pivotali di fase 1/2, a condizione che fosse soddisfatto un bisogno medico non soddisfatto (come neoplasie incurabili caratterizzate da un comportamento recidivante/remittente e un decorso clinico progressivo) e che i benefici di un accesso precoce al mercato fossero superiori ai rischi derivanti dalla mancanza di dati completi (Bellino 2023). I primi dati hanno indicato tassi di risposta elevati e la possibilità di un controllo duraturo della malattia in pazienti sottoposti a trattamenti intensivi e con opzioni terapeutiche molto limitate.

Gli studi preclinici e clinici di fase iniziale sulla terapia

con cellule CAR-T sono numerosi e ancora in corso. Questi studi indagano l'ottimizzazione dei costrutti cellulari CAR modificando la fonte cellulare (ad es. cellule natural killer (NK) allogeniche, cellule T con fenotipi simili alle cellule staminali), ingegnerizzando CAR con domini di legame doppi o secerndo citochine per migliorare l'attività e l'uccisione delle cellule tumorali (Yang 2025). Sebbene questi sviluppi siano altamente sofisticati e molto promettenti, la loro implementazione nella pratica ha finora avuto luogo solo sotto forma di studi clinici.

Mentre per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) esiste un limite massimo di età, per il trattamento con le terapie cellulari CAR-T questo limite non è ancora stato definito. Al momento la terapia CAR-T è approvata solo per la patologia recidivante/refrattaria; si stanno studiando i potenziali benefici del trattamento con cellule CAR-T nelle fasi iniziali del decorso delle neoplasie ematologiche a cellule B e del mieloma multiplo.

Tutte le terapie con cellule CAR-T sono accompagnate da un'avvertenza speciale relativa alla sindrome da rilascio di citochine (CRS), tossicità neurologica, sindrome simile alla linfocitosi emofagocitica delle cellule effettive immunitarie, citopenia prolungata e rischio di neoplasie secondarie [vedere il Modulo 4]. Questi sono gli eventi avversi più comuni associati alle CAR-T e gli eventi più comunemente associati a conseguenze gravi e/o potenzialmente letali per il paziente. Sebbene i rischi e la gestione degli effetti collaterali più comuni della terapia con cellule CAR-T siano abbastanza ben compresi e siano

Tabella 1. Terapie con cellule CAR-T approvate nell'UE e negli USA

Agenzia di approvazione	Generico (nome commerciale)	Target	Indicazione ¹
EMA/FDA	Tisagenlecleucel/Tisacel (Kymriah®)	Anti-CD-19	LLA a cellule B; linfomi non Hodgkin a cellule B (DLBCL, follicolari)
EMA/FDA	Axicabtagene ciloleucel/ Axi-cel (Yescarta®)	Anti-CD-19	Linfomi non Hodgkin a cellule B (DLBCL, PMBCL, HGBCL, linfoma follicolare)
EMA/FDA	Lisocabtagene maraleucel/ Liso-cel (Breyanzi®)	Anti-CD-19	Linfomi non Hodgkin a cellule B (DLBCL, PMBCL, HGBCL, linfoma follicolare di grado 3B)
EMA/FDA	Brexucabtagene autoleucel/Brexu-cel (Tecartus®)	Anti-CD-19	Linfoma a cellule mantellari; LLA a precursori di cellule B
EMA/FDA	Idecabtagen vicleucel/ Ide-cel (Abecma®)	Antigene di maturazione delle cellule B (BCMA)	Mieloma multiplo
EMA/FDA	Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®)	Antigene di maturazione delle cellule B (BCMA)	Mieloma multiplo

¹ L'attuale approvazione della terapia con cellule CAR-T riguarda la malattia recidivante/refrattaria in tutte le indicazioni.

LLA, leucemia linfoblastica acuta; DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; EMA, Agenzia Europea per i Medicinali; FDA, Food and Drug Administration; HGBCL, linfoma a cellule B di alto grado; PMBCL, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B

Adattato da: Bellino 2023

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

state stabilite linee guida terapeutiche, continuano a verificarsi effetti collaterali nuovi e rari. L'attenzione iniziale sul fattore di rilascio delle citochine, ad esempio, si è ora in qualche modo spostata sulla rilevanza dell'immunodeficienza, delle infezioni, della genotossicità e delle neoplasie secondarie.

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) hanno approvato sei prodotti cellulari autologhi CAR-T mirati al CD19 o all'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) per il trattamento di neoplasie maligne delle cellule B recidivanti/refrattarie, quali leucemia linfoblastica acuta, linfoma a grandi cellule B, linfoma follicolare, linfoma mediastinico primario, linfoma a cellule mantellari e mieloma multiplo (Tabella 1). Molti altri prodotti sono in fase di sviluppo o nelle prime fasi di sperimentazione clinica. In ragione del carattere di novità di queste terapie e dell'approvazione normativa relativamente rapida, i produttori di CAR sono tenuti a fornire continuamente informazioni su:

- il loro profilo di sicurezza
- modalità di prevenzione o minimizzazione dei rischi
- piani per studi e altre attività finalizzati ad acquisire maggiori conoscenze sulla sicurezza e l'efficacia dei trattamenti
- la modalità di valutazione dell'efficacia delle misure di riduzione del rischio

Tabella 3. Risultati di sicurezza degli studi clinici preliminari su Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) per la leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA)

Studio clinico	Evento avverso
(Maude 2014)	100% CRS, 27% grave; 43% di neurotoxicità
ELIANA (Maude 2018 ¹) N = 75	77% CRS, 46% di grado ≥ 3 ; 40% di eventi neurologici, 13% di grado 3; 40% piressia; 39% riduzione dell'appetito; 36% neutropenia febbre
ELIANA (aggiornamento dello studio) (Grupp 2018)	77% CRS di grado ≥ 3 ; 62% neutropenia; 20% ipossia; 20% ipotensione; 13% neurotoxicità di grado 3
(Park 2018) N = 53	CRS 85%, 26% di grado ≥ 3 36% eventi neurologici, 6% \geq di grado 3

CRS, sindrome da rilascio di citochine
¹ Studio registrativo globale di fase 2

Tabella 2. Risultati di efficacia degli studi clinici preliminari su Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) per la leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA)

Studio clinico	Età dei partecipanti (anni)	Tasso di risposta	Sopravvivenza
(Maude 2014) (studio pilota)	5 – 22 (N = 25) 26 – 60 (N = 5)	90% CR a 1 mese	78% OS and 67% EFS nach 6 Monaten
(Lee 2015)	5 – 27 (20 pzt LLA)	70% CR in LLA 60% MRD-negativa	51.6% OS nach 10 Monaten
(Turtle 2016)	20 – 73 (N = 32)	100% di remissione morfologica 93% di remissione MRD-negativa	---
(ELIANA) Maude2018 ¹	3 – 23 (N = 75)	81% di remissione totale, 60% di CR a 3 mesi; 81% di remissione MRD-negativa	73% EFS and 90% OS nach 6 Monaten; 50% EFS and 76% OS nach 12 Monaten
(Park 2018)	23 – 74 (N = 53)	83% CR 67% di remissione MRD-negativa	6,1 mesi EFS OS mediana a 12,9 mesi

LLA, leucemia linfoblastica acuta; CR, risposta completa; EFS, sopravvivenza libera da eventi; MRD, malattia minima residua; OS, sopravvivenza globale

¹ Studio registrativo globale di fase 2

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA)

La prognosi per gli adulti con LLA a cellule B recidivante/refrattaria (r/r) era un tempo sfavorevole, ma è migliorata grazie alle immunoterapie e alla terapia con cellule CAR-T (Othman 2024). Tisa-cel è stata la prima CAR-T approvata dalla FDA ed è indicata per il trattamento di adulti affetti da LLA a precursori di cellule B refrattaria al trattamento o in seconda o successiva recidiva (Maude 2018).

Efficacia e sicurezza

Negli studi clinici sono stati riportati tassi di risposta completa con malattia minima residua negativa compresi

tra il 60% e il 93% (Tabella 2). Lo studio ELIANA ha concluso che tisa-cel ha prodotto tassi di remissione elevati e una remissione duratura senza terapia aggiuntiva in pazienti pediatrici e giovani adulti ad alto rischio con LLA a cellule B recidivante o refrattaria (Maude 2018). Tuttavia, gli effetti avversi per la sicurezza associati al tisa-cel, almeno in questo studio, erano significativi e spesso richiedevano cure in unità di terapia intensiva (UTI) (Tabella 3). La maggior parte degli eventi avversi è stata alleviata nella maggior parte dei pazienti in seguito all'intervento con misure di supporto e blocco delle citochine.

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse früher klinischer Studien zur CAR-T-Zell-Therapie bei rezidivierten oder refraktären B-Zell-Lymphomen

Studio clinico	Età dei partecipanti (anni)	Terapia	Tasso di risposta	Sopravvivenza
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	23 – 76 (N = 101)	Axi-cel	ORR 72%, CR 54%, CR 40% a 15,4 mesi (mediana)	OS 52% a 18 mesi
ZUMA-1 ¹ (Locke 2018)	23 – 76 (N = 101)	Axi-cel	58% CR a 27 mesi; 83% OR; durata della risposta 11 mesi (mediana)	PFS 5,9 mesi (mediana)
ZUMA-5 (Jacobson 2020)	34 – 79 (N = 146)	Axi-cel	76% (NHL indolente), 80% (linfoma follicolare), 60% CR (MZL) a 17,5 mesi (mediana)	OS 93% e PFS a 12 mesi 74% (stimata)
JULIET ¹ (Schuster 2019a)	22 – 76 (N = 93)	Tisa-cel	CR 40%, ORR 52%, PR 12% a 14 mesi	49% di sopravvivenza a 12 mesi (tutti i pazienti, stimati), 90% (pazienti con CR); PF 2,9 mesi; OS 11,7 mesi
JULIET F/U 19 mesi (Schuster 2019b)		Tisa-cel	64% di probabilità di assenza di recidiva a 12 o 18 mesi ORR 54% a 19 mesi (mediana)	OS 11 mesi (mediana); 48% di probabilità di OS a 12 mesi, 43% a 18 mesi
TRANSCEND ¹ (Abramson 2020)	22 – 76	Liso-cel	ORR 73%; CR 53%; PR 20% Malattia progressiva 11%	PFS 51,4% a 6 mesi; PFS 44,1% a 12 mesi; OS 74,7% a 6 mesi; OS 57,9% a 12 mesi
ZUMA-2 ¹ (Wang 2020)	38 – 79 (N = 60)	Brexu-cel	ORR 93%, CR 67%; 57% in remissione a 12,3 mesi (mediana)	PFS 61% e OS 83% a 12 mesi

CR, risposta completa; F/U, follow-up; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PR, risposta parziale; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale

¹Documento di riferimento

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

Axicabtagene ciloleucel/Axi-cel (Yescarta®) e Lisocabtagene maraleucel/Liso-cel (Breyanzi®), Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) e Tisagenleucel (Kymriah®) nel trattamento dei linfomi non Hodgkin a cellule B

I risultati per i pazienti affetti da qualsiasi tipo di linfoma aggressivo a cellule B recidivante/refrattario trattati con regimi chemioterapici convenzionali sono scarsi. Il panorama terapeutico è notevolmente migliorato negli ultimi 5 anni grazie alla disponibilità delle cellule CAR-T e, più recentemente, degli attivatori bispecifici di cellule T e degli anticorpi bispecifici. A questo punto, la terapia con cellule T adattive che utilizzano cellule CAR-T è diventata lo standard terapeutico per la malattia recidivante in diversi sottotipi di linfoma a cellule B (Silkenstedt 2024).

Efficacia e sicurezza

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), il sottotipo più comune e più aggressivo di NHL a cellule B, viene trattato con successo in circa due terzi dei pazienti dopo la somministrazione di un regime di immunochemioterapia a base di rituximab (Feugier 2005; Pfreundschuh 2006). La prognosi è tuttavia sfavorevole per i pazienti con DLBCL

recidivante/refrattario.

I risultati iniziali dello studio ZUMA-1, che ha valutato axi-cel in pazienti con DLBCL refrattario alla chemioterapia o recidivante dopo HSCT autologo, hanno mostrato risultati di efficacia favorevoli dopo una singola dose (Neelapu 2017) (Tabella 4). Questi risultati favorevoli sono persistiti a 24 mesi come riportato nello studio ZUMA-1 presentato alla FDA per l'approvazione normativa (Locke 2018). Un'ampia percentuale di pazienti in questo studio ha ottenuto risposte durature per più di 2 anni e senza necessità di un'ulteriore terapia di consolidamento. La sopravvivenza stimata a 24 mesi del 50,5% rappresenta un importante miglioramento dei risultati clinici per questi pazienti.

Tisa-cel ha fornito un tasso di risposta globale (ORR) a una mediana di 14 mesi del 52% e sopravvivenza libera da recidive a 12 mesi del 79% in pazienti con DLBCL recidivante/refrattario nello studio JULIET (Schuster 2019a) (Tabella 4).

Nello studio TRANSCEND NHL, i risultati con liso-cel, una terza terapia CAR-T con target CD19, hanno evidenziato una risposta globale del 73% e una risposta completa del 53% (Abramson 2020) (Tabella 4). Questo studio ha coinvolto un'ampia gamma di pazienti con linfomi a grandi

Tabella 5. Risultati di sicurezza degli studi clinici preliminari sulla terapia con cellule CAR-T nei linfomi a cellule B recidivanti/refrattari

Studio clinico	Terapia	Evento avverso
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	Axi-cel	CRS 93%, 13% di grado ≥ 3 Eventi neurologici 65%, 28% di grado ≥ 3 Neutropenia 78% di grado ≥ 3
ZUMA-1 2 anni di F/U ¹ (Locke 2018)	Axi-cel	Evento avverso grave di grado ≥ 3 nel 48% CRS di grado ≥ 3 nell'11% Eventi neurologici di grado ≥ 3 nel 32% Neutropenia di grado ≥ 3 nel 39%
ZUMA-5 (Jacobson 2020)	Axi-cel	CRS di grado ≥ 3 in NHL, follicolare, MZL, rispettivamente 7%, 6%, 9% Eventi neurologici di grado ≥ 3 in NHL, follicolare e MZL, rispettivamente 19%, 15%, 41% Eventi avversi di grado ≥ 3 in NHL, follicolare, MZL, rispettivamente 86%, 85%, 95% Neutropenia 33% (tutti i pzt)
JULIET ¹ (Schuster 2019b)	Tisa-cel	CRS 58%, CRS di grado ≥ 3 nel 22% Evento neurologico 21%, eventi neurologici di grado ≥ 3 nel 12% Citopenia 32% > 28 giorni
TRANSCEND (Abramson 2020)	Liso-cel	CRS 42%, 2% di grado ≥ 3 Neurotoxicità 30%, 10% di grado ≥ 3 Neutropenia di grado ≥ 3 nel 60%
ZUMA-2 ¹ (Wang 2020)	Brexu-cel	68% di eventi avversi gravi CRS 91%, CRS di grado ≥ 3 nel 15% Evento neurologico 63%, evento neurologico di grado ≥ 3 nel 31% Citopenia di grado ≥ 3 nel 94% Infezione di grado ≥ 3 nel 32%

CRS, sindrome da rilascio di citochine; MZL, linfoma della zona marginale; NHL, linfoma non-Hodgkin

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

cellule B recidivanti/refrattari, compresi pazienti con bassa clearance della creatinina o scarsa funzionalità cardiaca e caratteristiche ad alto rischio quali il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC). Anche i pazienti di età \geq 65 anni erano idonei (età mediana 63, il 42% dei pazienti aveva \geq 65 anni) (Abramson 2020).

Il linfoma follicolare ha una prognosi eccellente con terapie di prima linea a base di rituximab, ma il

20% dei pazienti ha una ricaduta entro 2 anni dal trattamento iniziale e gli esiti dopo la ricaduta sono scarsi, con una sopravvivenza globale a 5 anni solo del 50% con le terapie attualmente disponibili (Tan 2013; Casulo 2015).

La terapia con cellule CAR-T dirette contro CD19 con axi-cel o tisa-cel ha portato a remissioni durature in pazienti con linfoma follicolare refrattario, portando all'approvazione di entrambi questi prodotti per il linfoma follicolare recidivante (Jacobson 2022; Fowler 2021). Nel 2024 e poi nel 2025, liso-cel (lisocabtagene maraleucel) ha ricevuto l'approvazione accelerata dalla FDA statunitense e dalla Commissione europea (CE), rispettivamente, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare recidivante o refrattario. L'approvazione di entrambe le agenzie si è basata sui risultati positivi dello studio TRANSCEND FL, che ha dimostrato alti tassi di risposta e

remissioni durature con un profilo di sicurezza gestibile (Morschhauser 2023).

Il linfoma a cellule mantellari (MCL) è un linfoma raro e aggressivo. Nessuna delle terapie fino ad oggi è curativa e praticamente tutti i pazienti alla fine hanno una recidiva o sviluppano resistenza agli inibitori della tirozin-chinasi di Bruton (BTK), che sono comunemente usati per trattare la malattia recidivante/refrattaria (Mian 2021). Dopo un follow-up mediano di 35 mesi, brexu-cel ha indotto un tasso di risposta globale duraturo del 91% e una sopravvivenza media libera da progressione di 25 mesi nei pazienti con MCL recidivante/refrattario (Wang 2022). Sono in corso studi di fase 1 per valutare l'uso di liso-cel nel linfoma a cellule mantellari recidivante/refrattario.

Dopo la terapia CAR-T insorgono comunemente la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e tossicità neurologiche. Un confronto preciso e definitivo dei dati sulla sicurezza è difficile a causa dei diversi strumenti usati per misurare la gravità degli effetti collaterali (Tabella 5). Come accennato in precedenza, sono state pubblicate linee guida pratiche per la gestione della CRS e delle tossicità neurologiche e, di conseguenza, la loro incidenza e gravità sono diminuite con l'aumentare dell'esperienza clinica e delle competenze.

Tabella 6. Risultati di efficacia degli studi clinici preliminari sulla terapia con cellule CAR-T nel mieloma multiplo recidivante/refrattario

Studio clinico	Età dei partecipanti (anni)	Terapia	Tasso di risposta	Sopravvivenza
KarMMA ¹ (Munshi 2021)	33 – 78 (N = 128)	Id-cel	ORR 73% CR 33% MRD 26%	PFS 8,8 mesi (mediana)
CARTITUDE-1 (Madduri 2020)	(N=113)	Cilta-cel	CR 67%	OS 89% a 12 mesi PFS 77% a 12 mesi

CR, risposta completa; MRD, malattia minima residua; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PR, risposta parziale

¹Documento di riferimento

Tabella 7. Risultati di sicurezza degli studi clinici preliminari sulla terapia con cellule CAR-T nel mieloma multiplo recidivante o refrattario

Studio clinico	Terapia	Evento avverso
KarMMA (Munshi 2021)	Id-cel	CRS 84%; 5% di grado \geq 3 Neurotossicità 18%, 3% di grado 3 Citopenia 97%; neutropenia prolungata di grado \geq 3 nel 41%
CARTITUDE-1 (Madduri 2020)	Cilta-cel	CRS 95%; 4% di grado \geq 3 Neurotossicità 21%; 9% di grado \geq 3 Neutropenia 95%

CRS, sindrome da rilascio di citochine

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

Idecabtagene vicleucel/Ide-cel (Abecma®) und Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®) zur Behandlung des Multiplen Myeloms

Sebbene la comparsa di farmaci immunomodulatori, inibitori del proteasoma e anticorpi CD38 abbia cambiato il panorama terapeutico e i tassi di sopravvivenza dei pazienti affetti da mieloma multiplo, la malattia rimane incurabile e, con ogni linea di trattamento combinato, la durata della risposta si riduce e la malattia diventa più refrattaria, specialmente nei pazienti ad alto rischio che diventano rapidamente refrattari alle opzioni terapeutiche convenzionali. Ide-cel è stato il primo prodotto a base di cellule CAR-T approvato per il trattamento dell'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA). La FDA (nel 2022) e l'EMA (nel 2023) hanno approvato un altro prodotto mirato al BCMA, il ciltacabtagene autoleucel (Cita-cel) (Carvykti®), che ha due domini di legame BCMA. BCMA è stata scelta come target per il trattamento del mieloma multiplo perché è espresso prevalentemente nelle cellule di lineage B e ha un ruolo fondamentale nella maturazione

delle cellule B e nella successiva differenziazione in plasmacellule con un'espressione relativamente più elevata sulle plasmacellule maligne. Entrambi i prodotti sono indicati per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivante/refrattario ed entrambi hanno dimostrato la loro efficacia negli studi clinici e nella pratica clinica reale.

Ide-cel è stato valutato in pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario; il tasso di risposta globale è stato del 73%, con una durata media della risposta di 10,6 mesi (Munshi 2021).

Cita-cel è stato valutato in pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario che presentavano una progressione della malattia; il tasso di risposta globale è stato del 97%, con una durata media della risposta di 21,8 mesi. (Madduri 2020). È stato riscontrato che Cita-cel fornisce risposte precoci, profonde e durature con un profilo di sicurezza gestibile. Lo studio CARTITUDE-1 ha fornito la base per l'approvazione normativa di cita-cel (Madduri 2020).

Lo studio registrativo di fase 2 KarMMA (Munshi 2021), che ha valutato pazienti con mieloma recidivante/refrattario e con almeno 3 trattamenti precedenti, è stato la base per

Tabella 8. Dosaggi raccomandati dal produttore per terapie approvate con cellule CAR-T

Tisagenlecleucel (Kymriah): Pädiatrische Patienten/junge Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer B-Zell-ALL	
Pazienti > 50 kg	Da 0,2 a 5 x 10 ⁶ cellule T vitali CAR-positive/kg di peso corporeo
Pazienti > 50 kg	Da 0,1 a 2,5 x 10 ⁸ cellule T vitali CAR-positive (non basate sul peso)
Tisagenlecleucel (Kymriah): Adulti con DLBCL recidivante/refrattario	
	Da 0,6 a 6 x 10 ⁸ cellule T vitali CAR-positive (non basate sul peso)
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta): Adulti con DLBCL recidivante/refrattario e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL)	
	2 x 10 ⁶ /kg di peso corporeo (range: 1 x 10 ⁶ - 2 x 10 ⁶ cellule/kg, massimo 2 x 10 ⁸ cellule CAR-T anti-CD19)
Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi): Adulti con linfoma a grandi cellule B recidivante/refrattario	
	50-110 x 10 ⁶ cellule T vitali CAR-positive
Brexucabtagene autoleucel (Tecartus): Adulti con linfoma a cellule mantellari recidivante/refrattario	
	2 x 10 ⁶ cellule T vitali CAR-positive/kg di peso corporeo, con una dose massima consentita di 2 x 10 ⁸ di cellule T vitali CAR-positive
Idecabtagene vicleucel (Abecma): Adulti con mieloma multiplo recidivante/refrattario	
	Da 300 a 460 x 10 ⁶ cellule T CAR-positive
Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti): Adulti con mieloma multiplo recidivante/refrattario	
	Da 0,5 a 1,0 x 10 ⁶ cellule T vitali CAR-positive/kg di peso corporeo, con una dose massima di 1 x 10 ⁸ di cellule T vitali CAR-positive per singola infusione

DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; PMBCL, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B

Fonti: Abecma (idecabtagene vicleucel) 2021; Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021; Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) 2025; Kymriah (tisagenlecleucel) 2021; Tecartus (brexucabtagene autoleucel) 2021; Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

l'approvazione di ide-cel (Tabella 6). Quasi tutti i pazienti di questa popolazione massivamente pre-trattata hanno sperimentato eventi avversi: la citopenia prolungata e le incidenze di infezioni erano più elevate rispetto ad altri studi comparabili (Tabella 7). Lo studio CARTITUDE-1 ha fornito la base per l'approvazione normativa di cilda-cel (Madduri 2020).

Le terapie con cellule CAR-T dirette dal BCMA, utilizzate nel mieloma multiplo, hanno dimostrato di causare neurotossicità tardive e rare, inclusi sintomi simili al morbo di Parkinson. Questi aspetti sono trattati nel Modulo 5.

Risultati di studi nel mondo reale

Dopo il completamento degli studi di registrazione e di riferimento per le terapie con cellule CAR-T, sono stati pubblicati i risultati di studi del mondo reale o post-marketing, comprendenti dati aggregati o registrati sui risultati dei pazienti che hanno ricevuto la terapia CAR-T al di fuori di uno studio clinico rigorosamente regolamentato. Un'analisi dei risultati relativi alla sicurezza e all'efficacia ottenuti in studi condotti in condizioni reali indica esiti simili a quelli riportati negli studi clinici, confermando così l'effetto terapeutico delle terapie con cellule CAR-T, in particolare per quei prodotti per i quali sono disponibili maggiori prove:

- I risultati sintetici di una meta-analisi degli studi clinici rispetto a quelli condotti nel mondo reale sul LBCL hanno mostrato che: Le terapie CAR-T sono state utilizzate in una popolazione di pazienti più ampia negli studi reali rispetto a quelli clinici; i risultati reali in termini di efficacia e sicurezza erano paragonabili a quelli degli studi clinici; axi-cel era associato a una maggiore efficacia rispetto a tisa-cel; tisa-cel era associato a un rischio inferiore di eventi neurologici rispetto ad axi-cel nei risultati reali (Jacobson 2024).
- I profili di sicurezza reali di tisa-cel e axi-cel erano molto simili a quelli riportati negli studi clinici (Westin 2021).
- In un ampio studio multicentrico, sono stati valutati i risultati reali in pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario che avevano ricevuto ide-cel. Il tasso di risposta globale è stato dell'84%, la sopravvivenza media libera da progressione e la sopravvivenza complessiva sono state rispettivamente di 8,5 e 12,5 mesi (Hansen 2023).
- In uno studio multicentrico europeo, i dati reali relativi all'uso di brexu-cel nel trattamento della leucemia mantellare recidivante/refrattaria hanno indicato una sicurezza ed efficacia simili a quelle ottenute nello studio pivotale; l'ORR era del 91%, la PFS a 6 e 12 mesi era rispettivamente del 77% e del 51%; l'OS a 6 e 12 mesi era rispettivamente dell'83% e del 61%

(Iacoboni 2022)

- Un confronto tra i prodotti CAR-T e i loro risultati tra i pazienti di uno studio clinico e i pazienti in una situazione reale ha mostrato che i pazienti trattati con cilda-cel avevano una probabilità 3 volte maggiore di rispondere al trattamento e un rischio ridotto di progressione o morte rispettivamente dell'85% e dell'80%, sebbene avessero sperimentato più eventi avversi (Mateos 2022).

Dosi raccomandate dal fabbricante di cellule CAR-T

Il processo esclusivo usato per l'ingegnerizzazione delle cellule T con CAR significa che ogni prodotto ha la propria dose raccomandata specificata dal produttore (Tabella 8).

Prospettive future

Il successo clinico delle cellule CAR-T nei tumori a cellule B ha portato alla loro approvazione da parte delle agenzie di regolamentazione e al proseguimento dello sviluppo. I buoni tassi di risposta osservati sono senza precedenti, soprattutto considerando che la maggior parte dei pazienti trattati con questi agenti è refrattaria a tutte le altre terapie (Weber 2020). La mortalità correlata al trattamento in grandi studi multicentrici è attualmente inferiore al 5%, il che non è dissimile da altri regimi di trattamento standard per queste malattie refrattarie (Locke 2018).

Oggi, a 7 anni dall'approvazione della terapia con cellule CAR-T in Europa, le cellule CAR-T sono diventate lo standard terapeutico in alcuni sottogruppi di pazienti e hanno sostituito la chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali in alcuni pazienti con recidiva precoce o linfoma aggressivo refrattario nella seconda linea di trattamento. I dati a lungo termine (> 5 anni) dimostrano un plateau della sopravvivenza globale e libera da progressione e suggeriscono che le cellule CAR-T possono portare alla guarigione nel 35-45% dei pazienti che in precedenza avevano una prognosi molto sfavorevole.

A differenza del loro successo nei tumori ematologici refrattari/recidivanti, non sono state ottenute evidenze convincenti di efficacia in pazienti con tumori solidi. La ricerca futura si concentrerà probabilmente sull'identificazione di una finestra terapeutica per le cellule CAR-T che prendano di mira le molecole di superficie cellulare sovraespresso nei tumori solidi (Weber 2020). Oltre a esplorare altre applicazioni per le cellule CAR-T nei tumori, si sta lavorando sull'uso delle cellule CAR-T per l'infezione da HIV e le malattie autoimmuni, tra le altre.

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

Al di fuori delle malattie non maligne, la terapia con cellule CAR-T offre una promettente opzione terapeutica in varie malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide e la sclerosi multipla. Tuttavia, la valutazione del rapporto rischio-beneficio nel contesto delle malattie autoimmuni non è stata ancora stabilita e deve essere riconsiderata, poiché alcune complicanze non sono tollerabili nei pazienti con malattie autoimmuni.

Altre applicazioni emergenti e potenzialmente innovative attualmente in fase di studio includono l'uso delle cellule CAR-T per il trattamento di malattie infettive quali quelle virali croniche (ad es. l'HIV) e le malattie fungine opportunistiche. Le cellule CAR-T sono attualmente in fase di sperimentazione sugli animali per la riduzione della fibrosi cardiaca.

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

Riferimenti bibliografici

- Abecma (idecabtagene vicleucel) 2021 foglietto illustrativo. Disponibile qui: <https://www.fda.gov/media/147055/download>. Accesso effettuato a maggio 2021
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020; 396(10254):839–852
- Bellino S, La Salvia A, Cometa MF, Botta R. Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives. *Frontiers in Pharmacology* 2023; 14:1200808. doi: 10.3389/fphar.2023.1200808
- Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021 foglietto illustrativo. Disponibile qui: <https://www.fda.gov/media/145711/download>. Accesso effettuato a maggio 2021
- Carvykti riassunto delle caratteristiche del prodotto 2023. Disponibile qui: CARVYKTI, INN-Ciltacabtagene autoleucel
- Casulo C, Byrtak M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National Lympho Care Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:2516-22
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117-26
- Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2021; 28:325-332
- Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated analysis of the efficacy and safety of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Presentato a: 60° American Society of Hematology Annual Meeting; 1-4 dicembre 2018; San Diego, CA
- Hansen DK, Sidana S, Peres L, et al. Idecabtagene vicleucel for relapsed/refractory multiple myeloma: Real-world experience from the myeloma CAR T consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:2087-2097
- Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Advances* 2022; 6:3606-3610
- Jacobson CA, Munoz J, Sunm F, et al. Real-world outcomes with chimeric antigen receptor T cell therapies in large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:77.e1-77.e15
- Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2022; 23:91-103
- Kagoya Y, Tanaka S, Guo T, et al. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nature Medicine* 2018; 24:352-359
- Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile qui: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Accesso effettuato a maggio 2021
- Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385:517-28
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (anti-CD19 CAR-T) in refractory large B-cell lymphoma: a multicenter, single arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 20:45:31-42
- Madduri D, Berdja JG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 : Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):22-25
- Mateos MV, Weisel K, Martin T, et al. Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica* 2022; 108:2192-2204
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507-17
- Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2021. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510>
- Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. TRANSCEND FL : Phase 2 study primary analysis of lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in patients with high-risk relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood* 2023; 142(Suppl 1):602

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento delle neoplasie ematologiche maligne

- Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384:705-716
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377:2531-2544
- Novartis Pharmaceuticals. 2020. Disponibile qui: <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/>. Accesso effettuato a maggio 2021
- Othman T, Logan AC, Muffly L, et al. The rôle of CAR T-cell therapy in relapsed/refractory adult B-ALL. *JNCCN* 2024;8. doi.org/10.6004/jnccn.2024.7065
- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-91
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019a; 380:45-56
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Long-term follow-up of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: updated analysis of Juliet study. *Biol Blood Marrow Transpl* 2019b; 25:S20-S21
- Silkenstedt E, Salles G, Campo E, et al. B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Lancet* 2024 :403 :1791-1807
- Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013; 122: 981-7
- Tecartus (brexucabtagene autoleucel) 2021 foglietto illustrativo. Disponibile qui: <https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf>. Accesso effettuato a maggio 2021
- Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+CD8+ composition in adult B cell LLA patients. *J Clin Investig* 2016; 126:2123-38
- Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *NEJM* 2020; 382:1331-42
- Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 41:555-567
- Weber EW, Maus MV, Mackall CL. The emerging landscape of immune cell therapies. *Cell* 2020; 181:46-62
- Westin, J. R., Kersten, M. J., Salles, G., Abramson, J. S., Schuster, S. J., Locke, F. L., et al. (2021). Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am. J. Hematol.* 96 (10), 1295-1312. doi:10.1002/ajh.26301
- Yang Z, Ha B, Wu Q, et al. Expanding the horizon of CAR T cell therapy: from cancer treatment to autoimmune diseases and beyond. *Frontiers in Immunology* 2025; 16:1544532
- Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile qui: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Accesso effettuato a maggio 2021

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Punti riassuntivi

- A causa del complesso processo di somministrazione di CAR-T e del significativo profilo di tossicità associato a questi prodotti, si raccomanda vivamente di attenersi a un'accurata procedura per ottenere il consenso del paziente
- La formazione del paziente e dell'operatore sanitario, comprese le informazioni verbali e scritte su effetti collaterali e tossicità, è essenziale per il riconoscimento e la segnalazione rapida dei sintomi e contribuisce al successo del trattamento dei pazienti
- La terapia con cellule CAR-T rappresenta un approccio promettente per il trattamento dei tumori maligni a cellule B refrattari, ma è associata a tossicità acute particolari che richiedono monitoraggio e gestione specializzati
- La sindrome da rilascio di citochine (Cytokine release Syndrome, CRS) e le neurotossicità si verificano comunemente dopo la terapia con cellule CAR-T ma sono, nella maggior parte dei casi, temporanee
- Il monitoraggio intensivo, la classificazione accurata e la gestione rapida dei casi gravi possono ridurre la morbilità e la mortalità associate a queste tossicità

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

- I. Qualificazione istituzionale
- II. Preparazione del paziente
 - A. Formazione e consenso informato
 - B. Sostegno psicosociale
- III. Procedura di somministrazione
 - A. Preparazione degli operatori sanitari
 - B. Considerazioni sulla sicurezza
 - C. Procedura di infusione
 - D. Sostegno psicosociale
 - E. Anafilassi
- IV. Riconoscimento e gestione delle tossicità da trattamento
 - A. Introduzione
 - B. Gestione di supporto
 - C. Tossicità „on-target off-tumor“
 - D. Sindrome da rilascio di citochine (CRS)
 - E. Neurotossicità
 - F. Sindrome simile alla linfistiocitosi emofagocitica (HLH) delle cellule effetttrici immunitarie (IEC)
 - G. Sindrome da lisi tumorale (TLS)
 - H. Ipogammaglobulinemia, aplasia delle cellule B e rischio di infezione
- V. Prospettive future

Riferimenti bibliografici

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Qualificazione istituzionale

In alcuni Paesi, le agenzie di regolamentazione richiedono che i centri che forniscono terapie con **cellule effettive immunitarie**, compresa la terapia con cellule (CAR-T) con recettore chimerico dell'antigene, aderiscono agli standard della Foundation for Accreditation of Cellular Therapy (FACT) /Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (JACIE) International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration (FACT/JACIE 2021). Gli standard FACT-JACIE servono come criteri uniformi per la certificazione dei centri di trattamento CAR-T e garantiscono il rispetto di determinati standard per quanto riguarda la raccolta di cellule, il trattamento e la gestione clinica dei pazienti che ricevono le terapie con **cellule effettive immunitarie**. Secondo queste linee guida, gli ospedali e le istituzioni devono avere disposizioni per la terapia intensiva e il personale sanitario che lavora in questi ospedali va istruito e formato per riconoscere e gestire le tossicità del trattamento. Con l'aumentare dell'esperienza con questi prodotti, la loro somministrazione avviene sempre più spesso in strutture ambulatoriali piuttosto che ospedaliere. (A luglio 2025, gli standard FACT/JACIE sono in fase di aggiornamento.)

Sulla base dell'esperienza clinica con la prima generazione

di terapie CAR-T autologhe mirate al CD19 e al BCMA, nel giugno 2025 la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha allentato le strategie di valutazione e mitigazione dei rischi (REMS) per diversi agenti CD19 (tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, lisocabtagene maraleucel) e agenti mirati al BCMA (idecabtagene vicleucel e ciltacabtagene autoleucel). L'abolizione delle REMS comporta (almeno negli Stati Uniti) una riduzione dei requisiti di monitoraggio dei pazienti, l'eliminazione dell'obbligo di somministrare le terapie presso cliniche certificate e la riduzione da quattro a due settimane del periodo di permanenza dei pazienti nelle vicinanze del centro di cura (FDA 2025).

Preparazione del paziente

Formazione e consenso informato

A causa del complesso processo di somministrazione di CAR-T e del significativo profilo di tossicità associato a questi prodotti, è altamente consigliabile che i pazienti e i loro caregiver ricevano informazioni adeguate e sufficienti per poter fornire un consenso informato, comprese informazioni sui rischi e i benefici a breve e lungo termine della terapia con cellule CAR-T, sui tassi di remissione previsti e sui risultati di sopravvivenza (Kisielewski 2024).

Tabella 1. Argomenti formativi da affrontare con il paziente/caregiver

Argomento	Contenuto formativo	Azioni
CAR T	Scopo della terapia con cellule CAR-T e processo di produzione; procedura di somministrazione; insorgenza e tipi di effetti collaterali; interazioni con farmaci	Valutare la comprensione del contenuto da parte del paziente/caregiver
Sintomi comuni cui prestare attenzione	Febbre, mialgia, cefalea, anoressia, nausea, vomito, diarrea, fatighe	Contattare l'operatore sanitario se i sintomi diventano gravi
Infezione/CRS	Monitorare la temperatura due volte al giorno per 3-4 settimane; usare misure di prevenzione delle infezioni; fare attenzione a sensazioni di „battito cardiaco accelerato”, respiro corto	Contattare immediatamente l'operatore sanitario se la temperatura è elevata (generalmente, $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
Neurotossicità	Cambiamento cognitivo, difficoltà nel dare un nome agli oggetti/identificarli Difficoltà di scrittura, insorgenza di tremori Stanchezza, debolezza generalizzata Cambiamenti visivi	Farsi assistere da un caregiver nel monitoraggio e contattare immediatamente l'operatore sanitario se si presenta uno di questi sintomi
Informazioni generali	A causa del rischio di coscienza alterata o ridotta, confusione e convulsioni, i pazienti non devono guidare, usare macchine o partecipare ad attività che richiedono attenzione per circa 8 settimane dopo l'infusione; la possibilità di ospedalizzazione per il trattamento degli effetti collaterali va spiegata al paziente/caregiver	Rivalutare le conoscenze del paziente/caregiver sui sintomi di tossicità, sui sintomi da monitorare e sulla loro gestione, su quando recarsi al centro di cura e su quando richiedere cure di emergenza

CRS, sindrome da rilascio di citochine; HCP, operatore sanitario
Kisielewski 2024; Kite Pharma 2021; Rivera 2020; Brudno 2019; Gust 2018; Lee 2014

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Modulo IV

Un operatore sanitario che ha familiarità con la terapia CAR-T deve documentare il consenso informato.

La formazione del paziente è essenziale per il riconoscimento e la segnalazione tempestiva dei sintomi e favorisce il successo della gestione dei pazienti (**Tabella 1**) (Taylor 2019). I pazienti devono essere in grado di contattare in modo affidabile un operatore che abbia familiarità con la terapia con cellule CAR-T al momento dell'insorgenza di nuovi sintomi e di accedere rapidamente alle cure di emergenza, se necessario (Taylor 2019).

I pazienti che tornano al proprio domicilio per l'automonitoraggio dopo l'infusione devono ricevere istruzioni e un registro per documentare qualsiasi cambiamento delle loro condizioni che potrebbe segnalare l'insorgenza di una tossicità. Questo registro va portato al momento delle visite in clinica per essere esaminato dal personale infermieristico. Alcuni centri di cura potrebbero richiedere che i pazienti siano assistiti a domicilio da un operatore sanitario 24 ore su 24 per almeno quattro settimane dopo l'infusione (Perica 2018).

Sostegno psicosociale

I pazienti che si sottopongono alla terapia CAR-T presentano esigenze fisiche, funzionali e psicologiche complesse. Di conseguenza, sia loro che i loro familiari possono provare ansia nei confronti del trattamento o provare ansia perché vengono curati in un centro che non conoscono. È importante informarsi su eventuali preoccupazioni e, se necessario, offrire un servizio di assistenza psicosociale. Poiché questi pazienti potrebbero aver avuto una ricaduta durante il trattamento precedente e avere una prognosi incerta a causa del rischio di progressione della malattia dopo il trattamento CAR-T, è consigliabile integrare tempestivamente e in modo continuativo servizi di cure palliative per discutere la pianificazione delle cure avanzate e il controllo dei sintomi. Il coinvolgimento di un'équipe multidisciplinare insieme a un infermiere specializzato dedicato può offrire un'ampia gamma di servizi di assistenza di supporto per aiutare i pazienti e le famiglie durante la sopravvivenza e le cure di fine vita (Stenson 2022).

Processo di somministrazione

Preparazione degli operatori sanitari

Gli infermieri che si occupano dei pazienti che ricevono una terapia con cellule CAR-T devono essere informati sulla gestione dei tumori maligni ematologici (ad es. trattamenti, complicanze legate alla malattia e al trattamento, aspetti psicosociali, ecc.) e sui principi dell'immunoterapia (FACT 2021). Poiché tisa-cel è approvato per l'uso in pazienti fino a 25 anni di età, gli infermieri specializzati nella cura

Riquadro 1. I contenuti didattici per tutti gli infermieri addetti alla cura dei pazienti in terapia con cellule CAR-T devono comprendere:

- Principi della terapia con cellule CAR-T (ad es. meccanismi d'azione, indicazioni)
- Somministrazione della terapia con cellule CAR-T, comprese le misure per garantire la sicurezza del paziente
- Cura del paziente immunocompromesso
- Cause e individuazione di complicanze/tossicità della terapia con cellule CAR-T
- Interventi per la gestione di complicanze/tossicità della terapia con cellule CAR-T (FACT 2021; Taylor 2019)

di pazienti pediatrici e/o pazienti oncologici pediatrici devono essere parte integrante del team infermieristico [[vedere il Modulo 6 per ulteriori dettagli](#)]. L'evoluzione dei tipi e degli obiettivi delle terapie con cellule CAR-T significherà per gli infermieri il costante aggiornamento delle loro conoscenze. Inoltre, gli infermieri che lavorano in aree non oncologiche dove potrebbero incontrare pazienti trattati con terapia cellulare CAR-T (ad es. terapia intensiva) dovranno essere integrati nel team infermieristico e ricevere una formazione adeguata (**Riquadro 1**).

Considerazioni sulla sicurezza

Le cellule CAR-T devono essere somministrate da infermieri esperti nella terapia con cellule effetttrici immunitarie. Idealmente, l'infusione dovrebbe avvenire durante l'orario di apertura dell'ospedale/clinica, in modo da garantire la disponibilità del personale medico e di emergenza in caso di reazioni avverse gravi.

È necessario predisporre procedure di documentazione e verifica per ogni fase del processo di infusione, che devono essere integrate nei protocolli standard di pratica clinica per la somministrazione delle cellule CAR-T. Occorre seguire i protocolli di sicurezza ospedalieri/clinici relativi alle cellule CAR-T e osservare le seguenti pratiche di sicurezza:

- Verificare l'identità del paziente e abbinare l'identità del paziente con gli identificatori sull'etichetta della sacca per infusione (**Figura 1**)
- Spiegare la procedura al paziente e al caregiver se presente
- Verificare che sia stato ottenuto il consenso
- Verificare la prescrizione con l'etichetta del prodotto

Il produttore fornisce cellule CAR-T congelate. La procedura per scongelare questi prodotti e la durata di conservazione sicura una volta scongelati devono essere verificate con le informazioni fornite dal produttore.

Sia i produttori che le agenzie di approvazione

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

richiedono che le strutture abbiano una scorta di almeno 2 dosi di tocilizumab per ogni paziente prima della somministrazione di cellule CAR-T e che queste dosi siano pronte per la somministrazione entro 2 ore (Novartis 2018; Perica 2018).

Le agenzie di approvazione come l'EMA e la FDA impongono la pronta segnalazione di eventi avversi gravi alle commissioni di sicurezza istituzionali e ai produttori.

Procedura di infusione

Le infusioni possono essere eseguite in una struttura ambulatoriale dotata di attrezzi e personale simili a quelli utilizzati per il monitoraggio ambulatoriale dei riceventi di cellule staminali ematopoietiche autologhe. Gli infermieri devono conoscere e rispettare le raccomandazioni fornite dal produttore del particolare prodotto da somministrare con infusione. Per l'infusione di cellule CAR-T si raccomanda un accesso venoso centrale.

Fasi raccomandate per la somministrazione di cellule CAR-T:

- Confrontare la prescrizione scritta con l'etichetta sul prodotto per verificarne l'accuratezza
- Controllare lo stato obiettivo e documentarlo
 - Assicurarsi che il paziente sia emodinamicamente stabile e senza infezioni.
- Accertarsi che tutte le valutazioni pre-infusione obbligatorie siano complete, compreso un campione basale della grafia del paziente per la valutazione ICE
- Verificare la pervietà dell'accesso endovenoso

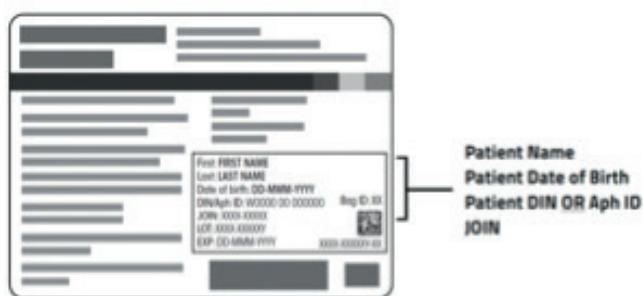


Figure 1. Sample of CAR T infusion bag.

- Assicurarsi che le apparecchiature di emergenza al letto (aspirazione/ossigeno) siano perfettamente funzionanti. Preparare fluidi EV e linea EV nuova, da usare in caso di reazione durante l'infusione
- Somministrare premedicazioni secondo le linee guida istituzionali o dei produttori circa un'ora prima

dell'infusione

- Infondere le cellule scongelate secondo le linee guida dell'istituto e del produttore, accertandosi che l'infusione avvenga immediatamente dopo lo scongelamento utilizzando l'attrezzatura di somministrazione raccomandata. Per ulteriori informazioni, consultare le linee guida del produttore.
- Osservare le reazioni legate all'infusione ed eseguire interventi appropriati secondo le raccomandazioni istituzionali
- Assicurarsi che tutta la documentazione necessaria sia completata. È probabile che per le cellule CAR-T somministrate nel contesto di uno studio clinico sia necessaria una documentazione aggiuntiva.

Ritardare l'infusione di cellule CAR-T se i pazienti presentano:

- Reazioni avverse gravi non risolte derivanti da chemioterapie precedenti (inclusa tossicità polmonare, tossicità cardiaca o ipotensione)
- Variazione dei segni vitali o segni di instabilità emodinamica
- Infezione attiva non controllata
- Malattia attiva del trapianto contro l'ospite (Graft versus Host Disease, GVHD)
- Peggioramento dell'impatto della patologia in seguito a chemioterapia di linfodeplezione (Novartis 2018)

Al momento di programmare l'infusione delle cellule CAR-T, informare il team di terapia intensiva e i servizi di neurologia della data prevista per l'infusione e seguire i protocolli istituzionali per la preparazione dell'infusione delle cellule CAR-T.

Misure di sostegno

Il regime utilizzato per la linfodeplezione può causare una soppressione prolungata (>1-2 settimane) del midollo osseo. È consigliabile che i pazienti ricevano una profilassi anti-infettiva e altre misure di supporto simili a quelle prescritte per il trapianto autologo di cellule staminali. I farmaci profilattici possono includere

- Levofloxacina
- Aciclovir
- Fluconazolo
- Cotrimossazolo
- Lansoprazolo
- Considerare l'uso del levetiracetam nei pazienti ad alto rischio di tossicità neurologica

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Modulo IV

- Profilassi della lisi tumorale secondo il protocollo istituzionale

Anafilassi

Al momento dell'infusione di cellule CAR-T possono verificarsi reazioni di ipersensibilità gravi, incluse reazioni anafilattiche gravi. Queste reazioni sono rare, ma possono insorgere come reazione al crioprotettore usato (spesso dimetilsolfossido [DMSO]) (Kymriah 2021). I sintomi di anafilassi dovuti al DMSO includono dispnea, oppressione toracica, ipotensione o ipertensione, nausea, vomito e cefalea. Per la gestione delle reazioni anafilattiche o trasfusionali occorre attenersi alle politiche istituzionali. In genere, queste includono

- Aumentare il monitoraggio dei segni vitali
- Valutare i sintomi e trattare in modo appropriato
- Somministrare corticosteroidi* solo se la situazione è pericolosa per la vita e previa autorizzazione di un medico esperto
- Garantire il comfort del paziente e fornire informazioni e rassicurazioni
- Documentare in base alla politica locale/al protocollo di sperimentazione

* È stato dimostrato che i corticosteroidi possono influire negativamente sull'efficacia delle cellule CAR-T e devono quindi essere somministrati con estrema cautela.

Riconoscimento e gestione delle tossicità

Introduzione

Le tre tossicità più comunemente osservate con le terapie con cellule CAR-T sono

- sindrome da rilascio di citochine (CRS)
- sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettive immunitarie (ICANS)
- sindrome simile alla linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) delle cellule effettive immunitarie (IEC) (IEC-HS).

Il monitoraggio intensivo, la classificazione accurata e la gestione rapida delle tossicità con una cura di supporto aggressiva possono ridurre la morbilità e la mortalità associate alla terapia con cellule CAR-T (Neelapu 2017). A differenza degli effetti tossici associati alla chemioterapia citotossica, che sono effetti **off-target** e possono causare modificazioni genetiche permanenti delle cellule, le tossicità da CAR-T, compresa la CRS, sono **on-target off-tumor** e possono risolversi senza intervento (Brudno 2019; giugno 2018).

La gestione degli effetti collaterali delle terapie richiede un'équipe multidisciplinare preparata dal punto di vista formativo per il monitoraggio intensivo di cui i pazienti potrebbero aver bisogno. I centri che offrono la terapia con cellule CAR-T dovrebbero essere attrezzati per fornire le complesse cure interprofessionali necessarie per gestire gli effetti collaterali gravi (Anderson 2019). Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nella valutazione, identificazione e gestione delle tossicità associate al trattamento e nel coordinamento della cura dei pazienti tra le unità ospedaliere di degenza e quelle ambulatoriali.

L'entità e la tempistica delle tossicità associate alla terapia con cellule CAR-T variano notevolmente, non solo tra diversi costrutti di cellule CAR-T, ma anche tra diverse patologie (LLA vs NHL). La tossicità può anche essere

Riquadro 2. Raccomandazioni per la terapia di supporto del paziente che riceve la terapia con cellule CAR-T

Prima e durante l'infusione di cellule CAR-T

Considerare l'elettroencefalografia (EEG) basale e/o la risonanza magnetica cerebrale per escludere eventuali malattie del sistema nervoso centrale

Monitoraggio cardiaco mediante telemetria o ECG per aritmie iniziando il giorno dell'infusione di cellule CAR-T e proseguendo fino alla risoluzione della CRS

Precauzioni per la lisi tumorale in pazienti con tumori voluminosi

Considerare la profilassi delle convulsioni con levetiracetam nella dose di 750 mg per via orale ogni 12 ore per 30 giorni, iniziando il giorno dell'infusione per le terapie con cellule CAR-T che notoriamente sono causa di neurotossicità legate alle cellule CAR-T

Monitoraggio del paziente dopo l'infusione di cellule CAR-T

Seguire il protocollo istituzionale per il monitoraggio dei pazienti dopo l'infusione. Come minimo, valutare lo stato obiettivo ogni 4 ore, monitorare attentamente l'assunzione di fluidi per via orale ed endovenosa e la diuresi, eseguire misurazioni giornaliere del peso corporeo. Verifica giornaliera dell'anamnesi e dell'esame obiettivo del paziente. Emocromo giornaliero, profilo completo del metabolismo e della coagulazione. Test giornalieri di scrittura a mano come da strumento ICE (vedere sotto). Misurazioni giornaliere della proteina C-reattiva e dei livelli di ferritina (potrebbe essere necessario eseguirle più frequentemente in pazienti ad alto rischio di CRS grave e/o neurotossicità o in quelli a rischio di TLS). Esami del sangue settimanali per la virologia. Valutazione e classificazione della CRS eseguita almeno due volte al giorno e ogni volta che si verifica un cambiamento nelle condizioni del paziente. Valutazione e classificazione della ICANS con esame neurologico a 10 punti della tossicità associata alla terapia con cellule CAR-T (CARTOX-10) almeno ogni 8 ore. Proseguire la somministrazione di fluidi EV con soluzione fisiologica normale per garantire un'adeguata idratazione.

SNC, sistema nervoso centrale; ICANS, sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettive immunitarie; EV, endovenosa; RM, risonanza magnetica; TLS, sindrome da lisi tumorale

Adattato da: Lee 2014, Neelapu 2018

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

influenzata da altri fattori, tra cui l'età del paziente, la presenza di comorbilità, terapie precedenti e il regime di linfodeplezione utilizzato. Per ottenere una risposta efficace alla terapia CAR-T è prevedibile un certo grado di tossicità (Chohan 2023). Poiché il rischio di tossicità aumenta con l'età del paziente, i bambini possono essere meno propensi degli adulti a morbilità e/o mortalità a breve o lungo termine legata alla CRS (Teachy 2018).

Spesso è difficile distinguere alcune forme di tossicità (ad es. CRS e linfoistiocitosi emofagocitica), poiché possono manifestarsi simultaneamente e/o avere segni/sintomi simili. Questo significa che nel monitoraggio e nella valutazione delle tossicità è necessario prestare attenzione alle tossicità che si manifestano contemporaneamente.

Aspekte der unterstützenden Versorgung

Oltre agli interventi specifici legati alla tossicità, le considerazioni sulla terapia di supporto per la gestione

dei pazienti che ricevono una terapia con cellule CAR-T devono essere integrate nel piano globale di cura per il paziente (Riquadro 2).

Tossicità „on target/off-tumor“

Off-target descrive gli effetti che possono presentarsi quando un farmaco si lega a target (proteine o altre molecole nell'organismo) diversi da quelli ai quali il farmaco avrebbe dovuto legarsi. Nella terapia con cellule CAR-T ciò avviene in pazienti con antigene target espresso sia sul tumore che sul tessuto sano. La gravità di questi eventi può variare da una deplezione del lineage gestibile (aplasia delle cellule B) a una grave tossicità. La **tossicità „on-target/off tumor“** (talvolta chiamata „off recognition“) viene osservata in diversi sistemi organici, compreso quello gastrointestinale, ematologico e polmonare (Bonifant 2016).

Tabella 2: Sintomi/segni di CRS per sistema d'organo

Costituzionali: Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) Rigidità Malessere Stanchezza Anoressia Artralgia	Neurologici: Cefalee Cambiamenti nel livello di coscienza Delirio Afasia Aprassia Ataxia Allucinazioni Tremore Dysmetria Mioclono Paralisi del nervo facciale Convulsioni	Cardiovascolari: Tachicardia Pressione del polso ampliata Pressione arteriosa sistolica $< 90 \text{ mmHg}$ (ipotensione) Aritmie Frazione di eiezione bassa Prolungamento del tratto QT
Respiratori: Tachipnea Ipossia Versamento pleurico Dermatologici: rash (meno comune) Coagulopatia: coagulazione intravascolare disseminata (meno comune)	Gastrointestinali: Nausea Vomito Diarrea	Epatici: Aumento dei livelli sierici di ALT, AST o bilirubina
Renali: Insufficienza renale acuta (aumento dei livelli di creatinina nel siero) con diminuzione della diuresi Iponatriemia Ipopotassiemia Ipopofosfatemia	Ematologici: Anemia Trombocitopenia Neutropenia Aplasia delle cellule B Tempo di protrombina prolungato Coagulazione intravascolare disseminata Linfoistiocitosi emofagocitica	Muscoloscheletrici: Creatin chinasi alta Astenia Mialgia

ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; SA O₂, saturazione arteriosa di ossigeno
Adattato da: Lee 2014

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La CRS è la tossicità più comune associata alla terapia con cellule CAR-T (Brudno 2019; Brudno 2016). È innescata dall'attivazione dei linfociti T al momento dell'interazione dei loro CAR o recettori dei linfociti T (TCR) con antigeni affini espressi dalle cellule tumorali. Le cellule T attivate rilasciano citochine e chemochine (ad esempio IL-2, IL-2R α solubile, IFN γ , IL-6, IL-6R solubile e GM-CSF) così come fanno le cellule immunitarie bystander, come monociti e/o macrofagi (che secernono IL-1RA, IL-10, IL-6, IL-8, CXCL10, CXCL9, IFN α , CCL3, CCL4 e IL-6R solubile). La gravità della CRS è legata all'elevato carico della malattia, all'intensità della linfodeplezione, al tasso di proliferazione delle cellule tumorali e alla citotossicità/dose del prodotto di cellule CAR-T (Shimabukuro-Vornhagen 2018).

L'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) definisce la CRS come:

„Una risposta sovrifisiologica secondaria a qualsiasi terapia immunitaria che determina l'attivazione o il reclutamento di cellule T endogene o infuse e/o di altre cellule effettive immunitarie. I sintomi possono essere progressivi e, all'esordio, includono la febbre, a cui si possono associare ipotensione, perdita capillare (ipossia) e disfunzione d'organo finale“.

La CRS può verificarsi in qualsiasi momento, spesso tra il 0° e il 14° giorno. Rientrano nella categoria dei pazienti ad alto rischio di sviluppo di una CRS grave quelli con malattia voluminosa, comorbilità e quelli che sviluppano una CRS a esordio precoce entro 3 giorni dall'infusione delle cellule (Neelapu 2018).

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni primarie della CRS sono sintomi costituzionali, come febbre, malessere, anoressia e mialgia, ma può essere colpito qualsiasi sistema organico (Tabella 2): questi sintomi sono simili a quelli comuni alla sepsi neutropenica. I pazienti trattati in regime ambulatoriale devono ricevere una formazione completa sui sintomi della CRS con istruzioni specifiche su cosa fare e chi contattare qualora si manifestassero.

Gestione multidisciplinare

La gestione della CRS è strettamente correlata al suo grado di gravità e segue diversi sistemi di grading attualmente usati in clinica (Tabella 3). Sistemi più recenti identificano la febbre come un segno caratteristico della CRS e riconoscono le tossicità neurologiche come confusione, delirio, afasia e altre come una sindrome separata a causa del tempo differenziale di presentazione rispetto ad altri segni di CRS (Lee 2019). La classificazione unanime dell'ASTCT per la CRS è attualmente il sistema più comunemente utilizzato nella pratica clinica (Lee 2019).

Non esiste consenso clinico sulla „migliore“ gestione della CRS (Tabella 4). Tuttavia, il tocilizumab, un anticorpo monoclonale che si lega al recettore IL-6, è autorizzato in Europa per il trattamento della CRS e viene utilizzato come terapia di prima linea. La dose raccomandata è di 8 mg/kg, con una dose massima di 800 mg somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti. Si possono somministrare fino a quattro dosi a intervalli di almeno otto ore. Il trattamento di seconda linea consiste solitamente nella somministrazione di steroidi; la dose e la scelta dello steroide sono spesso raccomandate dal produttore del prodotto. Storicamente, si è osservata cautela nell'uso degli steroidi, poiché il loro impiego potrebbe ridurre la persistenza e l'efficacia delle cellule CAR-T. Le prove attuali suggeriscono invece un beneficio derivante dall'uso precoce degli steroidi in termini di riduzione dell'incidenza della CRS, riduzione dei tassi di CRS di alto grado e riduzione della durata dei sintomi della CRS in alcuni pazienti (Lakomy 2023). Come in altre patologie, si raccomandano antipiretici per la febbre, bolo di fluidi e vasopressori per l'ipotensione, somministrazione di una quantità supplementare di ossigeno e correzione dell'ipoventilazione per la gestione dell'ipossia.

La risoluzione della CRS, come definita dall'ASTCT, è l'assenza di tutti i segni e sintomi che hanno portato alla sua diagnosi (Lee 2019).

Neurotossicità

La neurotossicità è una complicanza seria della terapia con cellule CAR-T (Gust 2018) e talvolta viene definita sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettive immunitarie (ICANS). L'ICANS è un processo patologico che coinvolge il sistema nervoso centrale e che comporta l'attivazione o il reclutamento di cellule T endogene o infuse e/o di cellule effettive immunitarie (Lee 2019).

Si stima che più del 60% dei pazienti trattati con cellule CAR-T sperimenti tossicità neurologiche (Santomasso 2018), che sono diverse e non si localizzano in una regione del sistema nervoso centrale (Brudno 2019). Una sfida per una più ampia applicazione delle terapie con cellule CAR-T consiste nel comprendere meglio la fisiopatologia, la prevenzione e il trattamento della neurotossicità (Gust 2018). Si ritiene che la neurotossicità CAR-T comporti l'interruzione della normale funzione della barriera emato-encefalica a causa di un livello elevato di citochine. Si ritiene inoltre che l'attivazione endoteliale, la rottura della barriera emato-encefalica e gli agonisti eccitatori abbiano potenzialmente un ruolo nello sviluppo di questa tossicità.

Le tossicità neurologiche possono manifestarsi durante o, più comunemente, dopo i sintomi della CRS (ma raramente prima della CRS), variano da paziente a paziente e hanno

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Tabella 3. Sistemi di classificazione della CRS pubblicati e comunemente usati

Sistema di classificazione	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Sistema di classificazione	Febbre, con/senza sintomi costituzionali	Ipotensione rispondente ai fluidi; ipossia rispondente a < 40% di FiO ²	Ipotensione trattata con un vasopressore; ipossia richiedente ≥ 40% di FiO ²	Complicanze potenzialmente fatali; è necessario un intervento urgente
Criteri di Penn (Porter 2018)	Reazione lieve: trattata con terapia di supporto come antipiretici, antiemetici	Reazione moderata: alcuni segni di disfunzione d'organo (creatinina di grado 2 o LFT di grado 3) legati alla CRS e non attribuibili ad altre condizioni. Ospedalizzazione per la gestione dei sintomi correlati alla CRS, compresa la febbre neutropenica e la necessità di terapie ev (non inclusa la rianimazione per l'ipotensione)	Reazione più severa: necessaria ospedalizzazione per la gestione di sintomi legati a disfunzioni d'organo, compresi LFT di grado 4 o creatinina di grado 3, correlati alla CRS e non attribuibili a un'altra condizione Ipotensione trattata con boli di fluido multipli o vasopressori a bassa dose Coagulopatia richiedente plasma fresco congelato, crioprecipitato o concentrato di fibrinogeno Ipossia richiedente ossigeno supplementare	Complicanze potenzialmente fatali, tra cui ipotensione richiedente vasopressori ad alte dosi Ipossia richiedente ventilazione meccanica
Classificazione unanime dell'ASTCT (Lee 2019)				
Febbre ¹	Temperatura ≥38.5°C	Temperatura ≥38.5°C	Temperatura ≥38.5°C	Temperatura ≥38.5°C
CON				
Ipotensione	Nessuno	Necessità di fluidi endovenosi ma non di vasopressori	Richiedente un vasopressore con o senza vasopressina	Richiedente più vasopressori (vasopressina esclusa)
AND/OR ²				
Ipossia	Nessuno	Richiedente O ₂ a basso flusso con cannula nasale ³ o con maschera con erogazione a flusso libero	Richiedente O ₂ ad alto flusso tramite cannula nasale, maschera facciale, maschera non-rebreather o maschera Venturi	Richiedente O ₂ a pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)
<p>ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP, pressione positiva su due livelli delle vie aeree; CPAP, pressione continua positiva delle vie aeree; CRS, sindrome da rilascio di citochine; FiO₂, frazione di ossigeno inspirata; EV, endovenosa; LFT, test di funzionalità epatica;</p> <p>1 La febbre è definita come temperatura ≥38,5°C non attribuibile a nessun'altra causa. Se la febbre non è più presente in seguito alla somministrazione di antipiretici, tocilizumab o corticosteroidi, non è più richiesta per valutare la gravità della CRS; la classificazione della CRS è invece guidata dall'ipotensione e/o dall'ipossia</p> <p>2 Il grado di CRS è determinato dall'evento più grave: ipotensione o ipossia non attribuibile ad altre cause. Ad esempio, un paziente con temperatura di 39,5°C, ipotensione che richiede 1 vasopressore e ipossia che richiede una cannula nasale a basso flusso è classificato come avente una CRS di grado 3</p> <p>3 Si definisce cannula nasale a basso flusso l'ossigeno erogato a ≤6 l/minuto. Il basso flusso include anche l'erogazione di ossigeno a flusso libero, a volte usata in pediatria. Si definisce cannula nasale a basso flusso l'ossigeno erogato a >6 l/minuto</p>				

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Tabella 4. Raccomandazioni multidisciplinari per la gestione della sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Grado CRS	Sintomo/segno	Intervento medico/farmacologico	Intervento infermieristico
Grado 1	Febbre o tossicità d'organo	Acetaminofene; ibuprofene (trattamento secondario); antibiotici empirici ad ampio spettro e filgrastim se presente neutropenia; mantenere i fluidi EV; tocilizumab 8 gm/kg ¹ EV o siltuximab 11 mg/kg EV per febbre persistente (> 3 giorni) e refrattaria	Stretto monitoraggio dello stato obiettivo; coperta per ipotermia; valutazione delle infezioni, colture di sangue e urina, radiografia del torace; gestione dei sintomi di febbre, sintomi costituzionali
Grado 2	Ipotensione	Bolo EV di 500-1000 ml di soluzione fisiologica normale, somministrazione di un secondo bolo se la pressione sistolica rimane < 90 mmHg; tocilizumab 8 mg/kg ¹ EV o siltuximab 11 mg/kg per ipotensione refrattaria ai boli di fluido; ripetere tocilizumab dopo 6 h se necessario; iniziare vasopressori, considerare il trasferimento in UTI in mancanza di risposta ai boli di fluido e alla terapia anti-IL-6; desametasone nella dose di 10 mg EV ogni 6 h per pazienti ad alto rischio ² o persistenza di ipotensione dopo 1-2 dosi di terapia anti-IL-6	Monitorare la pressione; misure di supporto per febbre e ipotensione; monitorare il bilancio dei fluidi
	Ipolessia	Ossigeno supplementare; tocilizumab o siltuximab ± corticosteroidi	Monitorare la somministrazione di ossigeno supplementare, monitorare la saturazione di O ₂ ; misure terapeutiche di supporto per l'ipotensione
	Tossicità d'organo	Trattamento sintomatico delle tossicità d'organo secondo gli standard istituzionali; tocilizumab o siltuximab ± corticosteroidi	Monitorare i valori di laboratorio; misure terapeutiche di supporto per l'ipotensione
Grado 3	Ipotensione	Boli di fluidi EV secondo necessità; tocilizumab + siltuximab se non somministrati in precedenza; Vasopressori secondo necessità; trasferimento in UTI; ecocardiogramma, monitoraggio emodinamico; desametasone 10 mg EV ogni 6 h, aumentare a 20 mg ogni 6 h se refrattario	Monitoraggio emodinamico; trattamento della febbre e dei sintomi costituzionali; report di aggiornamento agli infermieri dell'UTI
	Ipolessia	Ossigeno supplementare, compresa la somministrazione di ossigeno ad alto flusso e ventilazione non invasiva a pressione positiva; tocilizumab o siltuximab + corticosteroidi	Monitorare la somministrazione di ossigeno supplementare, monitorare la saturazione di O ₂ ; misure terapeutiche di supporto per l'ipotensione
	Tossicità d'organo	Trattamento sintomatico delle tossicità d'organo secondo gli standard istituzionali; tocilizumab o siltuximab + corticosteroidi	Misure terapeutiche di supporto secondo le esigenze
Grado 4	Ipotensione	Fluidi EV, terapia anti-IL-6, vasopressori; metilprednisolone 1 g/die EV; trattamento medico di febbre e sintomi costituzionali	Monitoraggio emodinamico; trattamento dei sintomi febbrili, sintomi costituzionali
	Ipolessia	Ventilazione meccanica; tocilizumab o siltuximab + corticosteroidi; trattamento medico di supporto	Misure terapeutiche di supporto come da indicazioni
	Tossicità d'organo	Trattamento medico delle tossicità d'organo secondo le linee guida istituzionali; tocilizumab o siltuximab + corticosteroidi; trattamento medico di supporto	Misure terapeutiche di supporto come da indicazioni

PA, pressione arteriosa; UTI, unità di terapia intensiva; EV, endovenosa;

¹La quantità massima di tocilizumab per dose è 800 mg; ² pazienti con malattia voluminosa, con comorbilità, quelli che sviluppano CRS a insorgenza precoce entro 3 giorni dalla somministrazione di cellule CAR-T

Adattato da: Neelapu 2018

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

una fisiopatologia poco chiara, distinta dalla CRS (Lee 2019). Il rilascio sistematico di citochine e la gravità della CRS sono i fattori di rischio più chiaramente definiti per l'ICANS (Gust 2020).

Lo sviluppo della neurotoxicità può essere influenzato da:

- Tipo di patologia (leucemia linfoblastica acuta anziché linfoma non-Hodgkin)
- Anamnesi di trattamento precedente
- Età del paziente (i pazienti più giovani sembrano essere a rischio più elevato)
- Design CAR
- Approccio alla produzione di cellule CAR-T
- Regime di linfodeplezione (Gust 2018).

Manifestazioni cliniche

L'ICANS è una reazione acuta che si manifesta solitamente entro i primi 10 giorni dopo l'infusione. I sintomi o segni di ICANS possono essere progressivi. I sintomi gravi si manifestano più spesso con un esordio precoce della CRS e l'ICANS può svilupparsi in un contesto di miglioramento o risoluzione della CRS; pertanto, si ipotizza che il rilascio di citochine contribuisca allo sviluppo della neurotoxicità (Gust 2020).

I sintomi precoci possono includere:

- Tremore

- Disfagia
- Difficoltà di concentrazione, confusione, difficoltà nell'espressione verbale (ad es. nel nominare gli oggetti)
- Aprassia
- Letargia in forma lieve
- Cefalea
- Difficoltà di scrittura
- Cambiamenti visivi
- Debolezza generalizzata (Lee 2019; Gust 2018).

I sintomi avanzati includono

- Sonnolenza
- Convulsioni
- Edema cerebrale
- Coma.

Diagnosi di neurotoxicità

L'ASTCT ha sviluppato uno strumento di valutazione dell'encefalopatia in 10 punti [encefalopatia associata alle cellule effettive immunitarie (ICE)], che include elementi del CARTOX-10, e uno strumento di valutazione neurologica che incorpora elementi del Mini-Mental State Examination (MMSE) per valutare alterazioni del linguaggio, dell'orientamento, della scrittura e della

Tabella 6. Strumenti di valutazione dell'encefalopatia per la classificazione della neurotoxicità e ICANS

ICE (Lee 2019)	CARTOX-10 (Neelapu 2017)		
Orientamento: orientamento riguardo anno, mese, città, ospedale	4 punti	Orientamento: orientamento riguardo anno, mese, città, ospedale, presidente/ primo ministro del Paese di residenza	5 punti
Indicazione di nomi: capacità di dire il nome di 3 oggetti (ad es. orologio, penna, bottone)	3 punti	Indicazione di nomi: capacità di dire il nome di 3 oggetti (ad es. orologio, penna, bottone)	3 punti
Capacità di eseguire comandi: capacità di eseguire semplici comandi (ad es. „Mostrami 2 dita“ o „Chiudi gli occhi e tira fuori la lingua“)	1 punto	Scrittura: capacità di scrivere una frase standard (ad es. „Mi piace andare in bicicletta“)	1 punto
Scrittura: capacità di scrivere una frase standard (ad es. „Mi piace andare in bicicletta“) ^a	1 punto	Attenzione: capacità di contare all'indietro da 100 per 10	1 punto
Attenzione: capacità di contare all'indietro da 100 per 10	1 punto		

^a È possibile che i pazienti analfabeti non siano in grado di scrivere una frase semplice. Potrebbe essere sufficiente chiedere loro di scrivere il proprio nome a ogni valutazione

CARTOX-10, valutazione neurologica a 10 punti della tossicità associata alla terapia con cellule CAR-T

ICE, punteggio encefalopatia associata alle cellule effettive immunitarie

I sistemi di scoring sono gli stessi per entrambi gli strumenti: 10 = nessuna compromissione; 7-9 = ICANS di grado 1; 3-6 = ICANS di grado 2; 0-2 = ICANS di grado 3; 0 a causa di paziente non in grado di eseguire la valutazione ICE = ICANS di grado 4

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

concentrazione (Neelapu 2017).

Sebbene il punteggio ICE sia utile per valutare i pazienti affetti da encefalopatia, la classificazione dell'ICANS richiede la valutazione del punteggio ICE e di altri aspetti neurologici quali il livello di coscienza, i sintomi motori, le convulsioni e i segni di aumento della pressione intracranica/edema cerebrale, che possono verificarsi con o senza encefalopatia (Lee 2019). La gravità dell'ICANS e il grado ICANS finale viene determinato in base all'evento più grave tra i diversi domini (Tabella 7).

Gestione multidisciplinare

Come nel caso della CRS, la gestione dell'ICANS dipende dal grado di gravità (Riquadro 3) e comporta cure multidisciplinari e interventi proattivi per mitigare le complicanze gravi.

I corticosteroidi sono il pilastro della gestione dell'ICANS acuto, per cui si raccomandano dosi più elevate per i gradi più elevati di ICANS. Nella maggior parte dei casi, il trattamento con steroidi porta a una rapida risoluzione dell'ICANS, anche nei casi più gravi.

L'antagonista del recettore IL-1 anakinra è spesso utilizzato nei pazienti con ICANS refrattario agli steroidi. Anakinra

Tabella 7. Classificazione unanime dell'ASTCT per ICANS

Dominio neurotossicità	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Punteggio ICE ¹	7-9	3-6	0-2	0 (paziente non risvegliabile e incapace di eseguire l'ICE)
Riduzione del livello di coscienza ²	Si risveglia spontaneamente	Si risveglia con stimoli vocali	Si risveglia solo con stimoli tattili	Il paziente non è risvegliabile OPPURE richiede una stimolazione tattile vigorosa/ripetitiva per destarsi. Torpore/coma
Convulsioni	K. A.	K. A.	Qualsiasi crisi clinica focale o generalizzata che si risolve rapidamente OPPURE crisi non convulsive diagnosticate all'EEG, risolvibili con intervento	Crisi prolungate potenzialmente fatali (>5 min.); o crisi convulsive cliniche OPPURE elettriche ripetitive senza ritorno al basale tra di esse
Risultati motori ³	K. A.	K. A.	K. A.	Debolezza motoria focale profonda come emiparesi o paraparesi
Elevato ICP/edema cerebrale	K. A.	K. A.	Edema focale/locale individuato mediante imaging encefalica	Edema cerebrale diffuso individuato mediante imaging encefalica; postura decerebrata/decorticata; OPPURE paralisi del VI nervo cranico; OPPURE edema papillare; OPPURE triade di Cushing
Stato generale	Sonnolenza, ritardo nella risposta o lieve disorientamento temporale/spaziale; lieve compromissione della scrittura manuale	La scrittura a mano può essere scarsa; lieve afasia espressiva e/o difficoltà a seguire i comandi; afasia espressiva	Afasia globale grave, incapacità di seguire comandi anche se sveglio	Segni/sintomi di ICP (vomito a getto con cefalea, papilledema; bradicardia, ipertensione, depressione respiratoria, postura decerebrata o decorticata)

ICE, score dell'encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie; ICP, pressione intracranica; N/D, non applicabile

Il grado ICANS è determinato dall'evento più grave (score ICE, livello di coscienza, crisi epilettica, riscontri motori, aumento dell'ICP/edema cerebrale) non attribuibile a nessun'altra causa; ad esempio, un paziente con un score ICE 3 con crisi epilettica generalizzata è ICANS di grado 3

¹ Un paziente con uno score ICE di 0 può essere classificato come ICANS di grado 3 se in condizioni di veglia con afasia globale, ma un paziente con uno score ICE di 0 può essere classificato come ICANS di grado 4 se non in condizioni di veglia; ² la depressione del livello di coscienza non deve essere attribuibile ad altra causa (ad es. farmaci per la sedazione); ³ tremori e miocloni associati a terapie con cellule effettrici immunitarie possono essere classificati secondo altri strumenti ma non influenzano la classificazione ICANS; ⁴ l'emorragia intracranica con/senza edema associato non è considerata una caratteristica di neurotossicità ed è esclusa dalla classificazione ICANS

Adattato da: Lee 2019

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Riquadro 3. Schema per la gestione dell'ICANS per grado

Grado 1

Valutare sistematicamente lo stato obiettivo e neurologico secondo gli standard istituzionali; monitoraggio frequente dello stato obiettivo, misurazione rigorosa dell'assunzione ed eliminazione, misurazioni giornaliere del peso
Precauzioni contro l'aspirazione: sollevare la testata del letto di almeno 30 gradi per ridurre al minimo il rischio e migliorare il flusso venoso cerebrale, sospendere l'assunzione orale di cibo, medicinali e liquidi; valutare la capacità di deglutizione
Consulto neurologico; EEG giornaliero fino alla risoluzione dei sintomi di tossicità; esame fundoscopico per escludere il papilledema
RM dell'encefalo e/o della colonna vertebrale (TAC, se la RM non è disponibile o fattibile); puntura lombare diagnostica
Evitare i farmaci che causano depressione del sistema nervoso centrale
Basse dosi di lorazepam o alopéridolo con attento monitoraggio se il paziente è agitato
Prendere in considerazione l'uso di anti-IL-6 con tocilizumab 8 mg/kg EV se presente CRS

Grado 2

Trattamento di supporto, work-up neurologico come descritto per il Grado 1
Pulsosimmetria continua e telemetria cardiaca per i pazienti trattati con axicabtagene ciloleucel
Desmetasone 10 mg EV ogni 6 h o metilprednisolone 1 mg/kg EV ogni 12 h se paziente refrattario alla terapia anti-IL-6 o in assenza di CRS
Tocilizumab 8 mg/kg EV se associato a CRS concomitante
Considerare il trasferimento in terapia intensiva se l'ICANS è associato a CRS di grado ≥ 2

Grado 3

Trattamento di supporto, work-up neurologico e terapia anti-IL-6 (se non somministrata in precedenza) come raccomandato per il Grado 1
Si raccomanda il trasferimento in UTI
Corticosteroidi come raccomandato per il Grado 2 se i sintomi peggiorano nonostante la terapia anti-IL-6, o in assenza di CRS; continuare il trattamento con corticosteroidi fino al miglioramento, poi scalare la dose
Monitorare il papilledema con la misurazione della pressione di apertura del liquido cerebrospinale
Controllo farmacologico delle crisi convulsive (benzodiazepina per il trattamento acuto; terapia con farmaci antiepilettici)
Consultare un neurologo e valutare la necessità di ripetere l'esame di neuroimaging (TC o RM), l'EEG e, se il paziente presenta ICANS persistente di grado ≥ 3

Grado 4

Controllare l'ICP trattando lo stato iperosmolare con mannitol o cloruro di sodio ipertonico
Valutare la necessità di intubazione
Terapia anti-IL-6
Corticosteroidi ad alte dosi fino al miglioramento al grado 1

ICANS di Grado 5

Dal punto di vista clinico, l'ICANS di Grado 5 è definito come morte dovuta all'ICANS, laddove nessun'altra causa sia il fattore principale che ha portato a tale esito
CRS, sindrome da rilascio di citochine; TC, tomografia computerizzata; EEG, elettroencefalogramma; ICP, pressione intracranica; UTI, unità di terapia intensiva; RM, risonanza magnetica
Fonti: Rivera 2020; Anderson 2019; Neelapu 2018

Riquadro 4. Gestione multidisciplinare dei pazienti anziani/fragili con ICANS

I pazienti anziani/fragili possono essere a rischio di decondizionamento prolungato e miopatia indotta da corticosteroidi a seguito del trattamento dell'ICANS. Per questa popolazione vulnerabile si raccomandano valutazioni geriatriche, fisioterapia, supporto nutrizionale e riabilitazione (Lin 2023).

può essere utilizzato in associazione agli steroidi, ma è associato a immunosoppressione.

Le misure di supporto includono la profilassi delle crisi epilettiche con levetiracetam, il rinvio urgente e la valutazione da parte di un neurologo e il trasferimento in terapia intensiva per il monitoraggio (Riquadro 3) L'uso della profilassi delle crisi epilettiche con levetiracetam o agenti antiepilettici profilattici varia a seconda delle istituzioni; alcune possono iniziare la somministrazione di questi agenti il giorno stesso dell'infusione delle cellule CAR-T, mentre altre preferiscono somministrarli

all'insorgere della tossicità neurologica (Rivera 2020).

Nei casi di tossicità neurologica in presenza di CRS, il tocilizumab viene solitamente prescritto secondo le linee guida di trattamento della CRS (Anderson 2019). Il tocilizumab, tuttavia, ha un'efficacia limitata nel risolvere la tossicità neurologica, molto probabilmente perché le cellule CAR-T e le citochine infiammatorie possono passare attraverso la barriera ematoencefalica, ma il tocilizumab ha una scarsa penetrazione nel SNC (Brudno 2019). Per la gestione della neurotossicità e degli eventi avversi neurologici è stato usato anche il siltuximab.

Sindrome simile alla linfocitosi emofagocitica (HLH) delle cellule effettrici immunitarie (IEC)

In un paziente che ha ricevuto la terapia CAR-T, la sindrome simile alla linfocitosi emofagocitica associata alle cellule effettrici immunitarie (IEC-HS) è uno stato infiammatorio iper-grave potenzialmente letale che è ora considerato una complicanza della terapia con cellule CAR-T e non è correlato alla CRS e all'ICANS. È caratterizzata da un'attivazione incontrollata delle cellule natural killer, dei macrofagi e dei linfociti T citotossici che provoca una disfunzione multiorganica. Si osservano comunemente anche un peggioramento della citopenia, in particolare neutropenia grave, aumento della LDH e spesso test di funzionalità epatica anomali.

L'incidenza dell'IEC-HS è bassa e si verifica in circa il 3-5-15% dei pazienti dopo l'infusione di cellule CAR-T; la diagnosi dipende dal corretto riconoscimento, dalle caratteristiche del paziente e dal tipo di prodotto infuso (Sandler 2020). Tuttavia, è considerata una complicanza potenzialmente fatale. Sebbene sintomi simili all'IEC-HS possano manifestarsi in pazienti affetti da CRS, l'IEC-HS compare in genere in un secondo momento, spesso dopo che la CRS ha iniziato a risolversi. Pertanto, un fattore chiave nella diagnosi dell'IEC-HS è la sua indipendenza cronologica dalla CRS (Hines 2023).

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche comprendono la progressione o la comparsa di citopenie, iperferritinemia, coagulopatia con ipofibrinogenemia e/o transaminiti. I pazienti presentano segni e sintomi molto simili all'insorgenza di una risposta infiammatoria esagerata a seguito di CRS o espansione delle cellule CAR-T. È importante notare che tutti i pazienti segnalati fino a oggi con tossicità simili all'IEC-HS hanno avuto una CRS precedente o in corso.

Gestione multidisciplinare

La diagnosi precoce e il trattamento tempestivo sono fondamentali per ottenere risultati favorevoli. Per il trattamento dell'IEC-HS vengono spesso utilizzati corticosteroidi ad alto dosaggio (Ombada 2024; Hines 2023). Esistono numerose varianti di altri tipi di trattamenti utilizzati in ambito clinico e la maggior parte di essi viene generalmente selezionata in base all'eziologia della malattia. Terapie mirate come anakinra, ruxolitinib e tocilizumab possono aiutare a controllare l'infiammazione. L'emapalumab, recentemente approvato dalla FDA, efficace nell'HLH primario, ha ottenuto l'uso off-label nell'IEC-HS per il suo impatto biologico e la sua sicurezza. È necessario considerare l'effetto di eventuali terapie sull'efficacia delle cellule CAR-T e selezionare i trattamenti in base al minor rischio di ostacolare l'attività

Riquadro 5. Interventi multidisciplinari per la gestione dell'ipogammaglobulinemia, dell'aplasia delle cellule B e del rischio di infezione

- Istituire standard istituzionali di cura per le precauzioni contro le infezioni se il paziente è a rischio
- Informare il paziente/caregiver sul rischio di infezione e sull'importanza dell'automonitoraggio e del riconoscimento precoce dell'aumento della gravità.
- Fornire al paziente/caregiver informazioni su chi contattare e quando nel caso in cui i sintomi peggiorino.
- Stabilire e mantenere uno stretto contatto tra l'ospedale/la clinica che cura il paziente e quella che lo ha inviato, per garantire che il paziente sia adeguatamente monitorato in ogni momento del percorso oncologico.

e la persistenza delle cellule CAR-T (Hines 2023). Tuttavia, nei casi di IEC-HS in rapida progressione o potenzialmente letali, la sopravvivenza del paziente ha la precedenza sulla longevità delle cellule CAR-T e devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche quali terapie mirate alle cellule T o l'anticorpo emapalumab che blocca l'interferone gamma (IFN γ) (Hines 2023).

Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nel monitoraggio e nella valutazione per identificare i cambiamenti nelle condizioni cliniche del paziente.

- Il monitoraggio dell'emocromo completo, della funzionalità renale e delle infezioni deve essere eseguito regolarmente.
- Cure di supporto, somministrazione e monitoraggio di fluidi, antibiotici, trasfusioni e interventi specifici per organo.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

La TLS non riguarda esclusivamente la terapia con cellule CAR-T, ma piuttosto può essere conseguente alla rapida distruzione delle cellule tumorali in seguito a vari tipi di trattamento del cancro. Il rischio di sviluppare la TLS è superiore nei pazienti con un impatto della patologia significativo, soprattutto LLA con un'infiltrazione midollare estesa o NHL con adenopatia voluminosa (Hirayama 2019). Molti centri somministrano allopurinolo a scopo profilattico prima della chemioterapia o dell'infusione di cellule (Brudno 2016). Il monitoraggio della TLS include l'analisi dei livelli di calcio, potassio, fosforo, creatinina e acido urico da 2 a 3 volte la settimana. La TLS è associata a iperpotassiemia, iperfosfatemia e iperuricemia (Maus 2016).

Gestione multidisciplinare

La maggior parte delle istituzioni che forniscono trattamenti contro il cancro dispone di protocolli standard per gestire efficacemente la TLS, che di solito

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

includono un'idratazione aggressiva e la valutazione della somministrazione di rasburicase.

Ipogammaglobulinemia, aplasia delle cellule B e rischio di infezione

Le infezioni batteriche sono più frequenti nel periodo immediatamente successivo all'infusione, mentre le infezioni virali si manifestano generalmente in un secondo momento (Kampouri 2022). Secondo una revisione sistematica/meta-analisi, l'infezione, ma non la recidiva, la CRS o l'ICANS, è stata la causa di mortalità nel 50,9% dei pazienti (Cordas dos Santos 2024). L'infezione può essere dovuta a una soppressione immunitaria sottostante, agli effetti della linfodeplezione o essere la conseguenza della tossicità „on-target off-tumor” che determina la deplezione delle cellule B (Hirayama 2019). Le terapie con cellule CAR-T più studiate sono specifiche per l'antigene CD19, espresso sulle cellule B. La capacità delle cellule CAR-T anti-CD19 di colpire le cellule B maligne che esprimono CD19 provoca anche la distruzione delle cellule B normali, causando spesso ipogammaglobulinemia. L'ipogammaglobulinemia comporta una diminuzione della produzione di anticorpi, aumentando il rischio di infezioni. Poiché le cellule CAR-T possono persistere per anni nei pazienti, esiste un rischio a lungo termine di infezioni secondarie all'aplasia dei linfociti B e all'ipogammaglobulinemia.

L'ipogammaglobulinemia è una condizione caratterizzata da bassi livelli di immunoglobuline (anticorpi) nel sangue, che compromette il sistema immunitario e aumenta il rischio di infezioni.

Gestione multidisciplinare

A causa della mancanza di studi clinici randomizzati e controllati sul trattamento dell'ipogammaglobulinemia e sul rischio di infezione, le raccomandazioni si basano sul parere di esperti, sull'esperienza specifica dei centri e su approcci e strategie di prevenzione delle infezioni adottati in altri contesti, ad esempio dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Inizialmente, il trattamento delle citopenie con G-CSF è stato rinviato fino alla risoluzione delle tossicità acute. Ora, l'evidenza reale ha dimostrato che il G-CSF può essere somministrato già dalla prima settimana, o anche in modo profilattico, senza aumentare il rischio di CRS o ICANS o effetti negativi sull'espansione delle cellule CAR-T. La maggior parte dei pazienti recupererà spontaneamente la conta dei neutrofili o registrerà un miglioramento della stessa in seguito alla somministrazione di G-CSF (Rejeski 2024).

Prospettive future

Nonostante i significativi progressi nella terapia con cellule CAR-T, permangono alcune difficoltà nella gestione della citotossicità. Il futuro di questi prodotti potrebbe dipendere dal miglioramento della gestione medica degli eventi avversi e dallo sviluppo di strategie innovative di terapia genica volte a ridurne l'incidenza. La ricerca in corso si sta concentrando sul potenziamento delle strategie terapeutiche per migliorare la sicurezza della terapia CAR-T. Alcune di queste strategie sono

Strategie suicide: Per evitare effetti collaterali imprevisti o eradicare i linfociti T trasdotti in casi quali la malattia del trapianto contro l'ospite o la tossicità on-target off-tumor, potrebbe essere efficace l'uso di geni inducibili di sicurezza che eliminano in modo selettivo e permanente le cellule CAR-T.

Inserimento della timidina chinasi del virus dell'herpes simplex (HSV-TK) nelle cellule CAR-T per consentire loro di essere individuate ed eliminate, se necessario, utilizzando il ganciclovir. Questa strategia può aiutare ad affrontare alcune delle preoccupazioni relative alla sicurezza della terapia con cellule CAR-T, come la CRS.

Cellule T a doppio bersaglio che sono state modificate per esprimere due CAR che riconoscono due marcatori specifici del cancro con segnali separati e mostrano una significativa citotossicità con effetti collaterali minimi sui tessuti normali (Golmohammadi 2025).

Il **dosaggio adattato al rischio delle cellule CAR-T**, con dosi di cellule più basse somministrate a pazienti con un impatto della patologia più elevato, può ridurre la tossicità, probabilmente senza compromettere l'efficacia, dato che un impatto della patologia più elevato è associato a un rischio maggiore di CRS e neurotossicità. Un'ulteriore valutazione di tali approcci adattati al rischio merita una ricerca (Brudno 2019).

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Riferimenti bibliografici

- Anderson K, Latchford T. Associated toxicities: assessment and management related to CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nsg* 2019; 23:13-19
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Molecular Therapy—Oncolytics* 2016; 3:16011; doi:10.1038/mto.2016.11
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR-T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34:45-55
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016; 30:3321-3330
- Chohan KL, Siegler EL, Kenderian SS. CAR T cell therapy: the efficacy and toxicity balance. *Curr Hematol Malig Rep* 2023; 18:9-18
- Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nature Medicine* 2024; 30:2667-2678
- Food and Drug Administration (FDA). Elimination of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor CAR T Cell Immunotherapies. Disponibile qui: FDA Eliminates Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor CAR T cell Immunotherapies | FDA. Accesso effettuato a: Luglio 2025.
- Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) and Joint Accreditation Committee of ISCT/EBMT (JACIE). International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration.. 8th Edition, version 8.1. 2021 Disponibile qui: STS_5_2_041_FACT-JACIE Standards Eighth Edition_8_1_R2_12142021_ForWeb.pdf. Accesso effettuato a giugno 2025
- Golmohammadi M, Noorbakhsh N, Kavianpour M. CAR-T cell therapy: managing side effects and overcoming challenges. *Advanced Biomedical Research* 2025; 14:38
- Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T-Cell therapies. *CNS Drugs* 2018; 32:1091-1101
- Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 2018; 131:121-130
- Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplantation and Cellular Therapy* 2023; 29: P438.E1-438.E16
- Hirayama AV, Turtle CJ. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Am J Hematol* 2019; 94:S42-S49
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379:64-73
- Kampouri E, Walti CS, Gauthier J, Hill JA. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Review of Hematology* 2022; 15:305-320
- Kisielewski D, Naegele M. Advanced practice nursing and CAR-T cell therapy: opportunities, challenges and future directions. *Seminars in Oncology Nursing* 2024; 40:151628
- Kymriah 2021. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile qui: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Accesso effettuato a maggio 2021
- Lakomy T, Akhounova D, Nilius H, et al. Early use of corticosteroids following CAR T-cell therapy correlates with reduced risk of high-grade CRS without negative impact on neurotoxicity or treatment outcome. *Biomolecules* 2023; 13:382. <https://doi.org/10.3390/biom13020382>
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124:188-195
- Lin RJ, Kim SJ, Brown S, et al. Prospective geriatric assessment and geriatric consultation in CAR T-cell therapy for older lymphoma patients. *Blood Advances* 2023; 7:3501-3505
- Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *Oncologist* 2016; 21:608-617
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15:47-62
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR-T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377:2531-2544
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2018. https://www.hcp.novartis.com/globalassets/migration-root/hcp/eg-plus-assets/kymriah/kymriah_ref_physician_guide_digital.pdf. Accesso effettuato a maggio 2021
- Ombada M, Sandhu M. Immune effector cell-associated HLH-like syndrome as a post CAR T-cell therapy complication of lymphoid malignancies. *American*

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Society of Hematology, Morning Report, November 2024. Disponibile qui Immune Effector Cell-Associated HLH-Like Syndrome as a Post CAR T-Cell Therapy Complication of Lymphoid Malignancies - Hematology.org. Accesso effettuato a luglio 2025

Perica, K., Curran, K.J., Brentjens, R.J., & Giralt, S.A. Building a CAR garage: Preparing for the delivery of commercial CAR T cell products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:1135–1141.

Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR-T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol*. 2018; 11:35

Rejeski K, Jain MD, Shah NN, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity after CAR T-cell therapy: from mechanism to management. *Lancet Haematology* 2024; 11:e459-470

Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR-T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. *Crit Care Nurs Q* 2020; 43:191-204

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol* 2020; 11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524. eCollection 2020

Santomasso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2018; 8:958-971

Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Marion Subklewe, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018; 6:56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9

Stenson C, Vidrine J, Dewhurst F, et al. A qualitative service evaluation of patient and caregiver experiences of CAR T therapy: Recommendations for service development and implications for palliative care teams. *Palliative Medicine* 2022; 25; 37:215-220

Taylor L, Rodriguez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR-T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23:20-26

Teachy DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: One size does not fit 'ALL'. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15:218. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.19

Yescarta 2020. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile qui: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Accesso effettuato a maggio 2021

Punti riassuntivi

- La comparsa e la gravità delle complicanze tardive (che si manifestano generalmente da 29 a 100 giorni dopo la trasfusione) e a lungo termine (che si manifestano oltre 90 giorni dopo la trasfusione) possono essere influenzate dall'età del paziente, dal tipo e dalla durata delle terapie precedenti, dal tipo di tumore sottostante e dalle tossicità dei trattamenti precedentemente sperimentati.
- I costi finanziari del trattamento con cellule CAR-T sono alti e le preoccupazioni finanziarie possono contribuire a sequele psicologiche che possono aggravare ulteriormente le ansie e i fattori di stress associati a questo nuovo trattamento
- I pazienti e i caregiver devono comprendere la necessità di contattare un operatore sanitario qualora si verifichino cambiamenti nel loro stato di benessere non solo nell'immediato periodo post-infusione, ma anche mesi e persino anni dopo la terapia con cellule CAR-T
- L'ipogammaglobulinemia, una conseguenza dell'aplasia delle cellule B, si presenta in tutti i pazienti rispondenti al trattamento e può persistere per diversi anni mettendo il paziente a maggior rischio di infezioni
- Le neoplasie secondarie sono una complicanza tardiva della terapia con cellule CAR-T. Pertanto, è necessario eseguire screening oncologici regolari e adeguati all'età, insieme a monitoraggi periodici della conta ematica, per individuare eventuali neoplasie mieloidi correlate alla terapia.

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

- I. Introduzione
- II. Complicanze tardive e a lungo termine della terapia con cellule CAR-T
 - A. Citopenie prolungate
 - B. Infezioni tardive
 - C. Tumori maligni primari
 - D. Neurotossicità a insorgenza ritardata
 - E. Fertilità
 - F. Disfunzione organica
- III. Implicazioni psicosociali della terapia con cellule CAR-T
 - A. Introduzione
 - B. Distress psicosociale
 - C. Sopravvivenza al cancro
 - D. Studi sulla qualità della vita
 - E. Risposta alle esigenze dei caregiver
- IV. Aspetti finanziari della terapia con cellule CAR-T

Riferimenti bibliografici

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

Introduzione

La terapia con cellule CAR-T è associata a effetti collaterali precoci che sono stati documentati e studiati e che ora, di conseguenza, sono diventati sempre più gestibili grazie ad algoritmi di trattamento basati su protocolli [vedere il Modulo 3]. Con l'ampliamento delle indicazioni per la terapia con cellule CAR-T e il costante aumento del numero di sopravvissuti, cresce l'esigenza di migliorare la comprensione e sviluppare misure preventive relative agli esiti tardivi e a lungo termine di queste terapie.

Anche se è noto che la maggior parte delle tossicità secondarie alla terapia con cellule CAR-T si risolve entro i primi 30 giorni, alcune possono persistere oltre questo tempo e alcune complicanze possono presentarsi per la prima volta anche dopo 30 giorni. I fattori predittivi comuni della tossicità tardiva sono l'età, il tipo e la durata delle terapie precedenti (ad es. chemioterapia, radioterapia, trapianto autologo o allogenico di cellule staminali), il tipo di tumore sottostante, la natura e la gravità delle tossicità acute e le caratteristiche della struttura molecolare del CAR. È importante notare che le tossicità tardive della terapia CAR-T possono variare in base al tumore bersaglio e alla struttura molecolare del CAR (Puckrin 2023).

Affrontare queste sfide uniche è fondamentale per ottimizzare la qualità della vita, sostenere il benessere mentale e garantire un'assistenza completa durante tutto il percorso post-trattamento. Questa analisi esplora gli effetti multifattoriali a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T, sottolineando la necessità di una ricerca continua e di un sostegno personalizzato ai sopravvissuti.

Complicanze tardive e a lungo termine della terapia con cellule CAR-T

Le tossicità ritardate o a medio termine sono generalmente definite come quelle che si verificano da circa 29 a 100 giorni dopo l'infusione. Le complicanze a lungo termine sono generalmente caratterizzate da tossicità che si manifestano oltre 90 giorni dopo l'infusione. I dati provenienti da studi volti a indagare gli eventi avversi ritardati e a lungo termine, in particolare nei pazienti in remissione a lungo termine dopo la terapia con cellule CAR-T, identificano quattro complicanze che si verificano comunemente: deplezione

delle cellule B (aplasia), ipogammaglobulinemia, citopenie e infezioni (Tabella 1) (Cappell 2023). È noto che la terapia con cellule CAR-T ha effetti duraturi sul sistema immunitario. Il CD19, ad esempio, continua ad essere espresso sulle cellule B non maligne e il BCMA sulle cellule B non maligne. Una deplezione duratura delle cellule B a seguito della terapia CAR-T mirata al CD19 si verifica nel 25-38% dei pazienti diversi anni dopo l'infusione delle cellule CAR-T (Cappell 2023). Analogamente, nei pazienti sottoposti a terapia con cellule CAR-T mirate al BCMA è stata osservata una deplezione prolungata delle immunoglobuline, che porta a un'ipogammaglobulinemia persistente.

La comparsa di tossicità tardive osservate con la terapia con cellule CAR-T può essere determinata o modificata da precedenti trattamenti antitumorali. Sebbene i tassi di risposta e le remissioni durature siano incoraggianti, sono indicati studi continui per valutare l'incidenza della mortalità non correlata alla recidiva, al fine di determinare se i sopravvissuti al trattamento con cellule CAR-T siano esposti a un rischio di mortalità maggiore rispetto alla popolazione generale (Puckrin 2024).

Citopenie prolungata

Le citopenie (o ematotoxicità associata alle cellule effettrici immunitarie) sono un effetto tossico acuto comune del trattamento con CAR-T. Le citopenie croniche possono persistere per ≥ 3 mesi dopo l'infusione e la neutropenia persistente colpisce circa il 10% dei pazienti. L'incidenza di citopenie di grado 3-4 a ≥ 3 mesi è di circa il 15% nei pazienti con linfoma a cellule B (Logue 2021). Neutropenia di grado ≥ 3 (nel 20%) e trombocitopenia (nel 47%) sono state osservate in pazienti con mieloma multiplo a 100 giorni dall'infusione di ide-cel (Munshi 2021). Citopenie croniche sono state osservate anche dopo il trattamento con cila-cel (Martin 2023). Il rischio di citopenie è associato a CRS di grado più elevato, precedenti linee di terapia multiple, ricezione di HSCT allogenico ≤ 1 anno prima dell'infusione di cellule CAR-T, citopenia basale e presenza di neoplasia del midollo osseo (Brudno 2022).

In genere, le citopenie si risolvono con il tempo e con un'adeguata terapia di supporto (Puckrin 2024).

Infezioni tardive

I pazienti sottoposti alla terapia con cellule CAR-T sono vulnerabili alle infezioni a causa degli effetti dei precedenti trattamenti antitumorali sul sistema immunitario, dei corticosteroidi, della neutropenia

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

Tabella 1. Potenziali tossicità a lungo termine dopo la terapia con cellule CAR-T

Evento	Gestione multidisciplinare e incentrata sul paziente
Citopenie prolungate	Monitoraggio frequente della CBC con conta differenziale; supporto del G-CSF e trasfusione di RBC e piastrine all'occorrenza. Fornire una lista di controllo per l'automonitoraggio e i recapiti di emergenza; esaminare il ritmo delle attività, i piani di rientro al lavoro/a scuola
Ipogammaglobulinemia	Monitorare mensilmente i livelli di immunoglobuline; somministrare IVIG in caso di infezioni ricorrenti; valutare la somministrazione di IVIG se il livello di IgG è inferiore a 200 mg/dl, specialmente se anche il livello di IgA è basso; identificare e correggere infezioni, deficit nutrizionali e farmaci mielosoppressivi
Infezioni	Valutazione frequente e completa delle infezioni; profilassi antimicrobica e pneumocistica e vaccinazioni (ad es. aciclovir o valaciclovir per HSV e VZV) raccomandate per > 6-12 mesi; considerare la profilassi antimicotica, antibatterica e contro il virus dell'epatite B per i pazienti ad alto rischio; sostituzione delle immunoglobuline per i pazienti con ipogammaglobulinemia; vaccinazione contro il SARS-CoV-2; vaccinazione antinfluenzale annuale. Formazione dei pazienti sull'automonitoraggio e la segnalazione tempestiva per migliorare la gestione precoce, fornire un elenco dei sintomi „campanello d'allarme” dell'infezione, discutere le precauzioni contro l'infezione (evitare gli assembramenti, indossare la mascherina)
Tumori maligni secondari	Screening oncologico regolare e adeguato all'età, eseguito insieme al monitoraggio periodico della conta ematica per individuare neoplasie mieloidi correlate alla terapia; monitoraggio frequente per MDS e tumori della pelle; consigliare di indossare creme solari ed evitare le ore di massima esposizione al sole, fare riferimento a fonti Internet affidabili (ad es. ACS) per informazioni sull'identificazione di cambiamenti/anomalie nelle lesioni cutanee
Neurotossicità ritardata	Eseguire il monitoraggio neurologico durante tutto il primo mese dopo il trattamento, prestando attenzione ai cambiamenti più lievi; se necessario, rivolgersi a un fisioterapista/terapista occupazionale. Raccomandare al paziente di non guidare per 8 settimane. Fornire un elenco dei cambiamenti cognitivi/neurologici da tenere sotto controllo; fornire cure di supporto come per l'ICANS; promuovere l'attività fisica, un sonno adeguato ed esercizi di allenamento cognitivo.
Psicosociale	Selezionare e offrire misure di sostegno ai pazienti affetti da disturbi mentali utilizzando strumenti convalidati per caratterizzare il carico sintomatico, la qualità della vita e gli esiti riferiti dai pazienti. Se necessario, indirizzare i pazienti ai servizi psicosociali.
Fertilità	Consultazione con uno specialista in preservazione della fertilità prima del regime di linfodeplezione; raccomandare una contraccuzione efficace per almeno 6-12 mesi dopo la linfodeplezione.
Disturbi autoimmuni	Raccogliere l'anamnesi ed eseguire l'esame obiettivo a ogni visita di follow-up. Fornire un modello di diario dei sintomi; valutare quando è opportuno rivolgersi al medico
GVHD (pazienti con precedente o successivo allo HCT)	Monitoraggio frequente per segni e sintomi di GvHD acuta e cronica. Fornire informazioni sulla GvHD relative alla cura della pelle, della bocca e degli occhi; discutere le procedure da seguire in caso di riacutizzazioni e chi/when contattare gli operatori sanitari
ACS, American Cancer Society; alloHCT, trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche; CBC, conta ematica completa; G-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti; GvHD, malattia da trapianto contro l'ospite; HSV, virus dell'herpes simplex; ICANS, sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie; IVIG, immunoglobulina per via endovenosa; MDS, sindrome mielodisplastica; QoL, qualità della vita; RBC, globuli rossi; VZV, virus varicella-zoster. Fonte: Puckrin 2024; Jain 2019; Buitrago 2019	

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

prolungata, dell'aplasia delle cellule B e del ritardo nella ricostituzione delle cellule T. Nonostante i cambiamenti indotti dal CAR nel sistema immunitario, l'incidenza di infezioni gravi > 1 mese dopo la terapia è relativamente bassa rispetto all'incidenza nel primo mese dopo l'infusione di cellule CAR-T; l'incidenza di infezioni gravi diminuisce nel tempo (Cappell 2023).

Secondo una meta-analisi, più della metà di tutti i decessi non correlati a recidive sono stati attribuiti a complicanze infettive (50,9%). Tuttavia, il patogeno responsabile non è stato specificato per la maggior parte dei casi fatali (Cordas dos Santos 2024). Inoltre, le infezioni hanno prevalso come causa di morte nel contesto reale in misura maggiore rispetto agli studi clinici e sono state la causa primaria di morte non correlata alla recidiva, indipendentemente dal tumore sottostante o dal prodotto a base di cellule CAR-T somministrato (Cordas dos Santos 2024).

Tumori maligni secondari

In teoria, neoplasie secondarie quali neoplasie mieloidi e a cellule T potrebbero insorgere a seguito di eventi avversi di integrazione genica (mutagenesi inserzionale) (Cappell 2023). I dati provenienti da studi di follow-up su grandi coorti indicano un'incidenza di neoplasie secondarie dopo infusione di CAR compresa tra il 4% e il 16% (Cappell 2023), anche se questi numeri bassi non forniscono prove conclusive del rischio di neoplasie secondarie dopo la terapia CAR-T (Elsallab 2024). Secondo una meta-analisi, le neoplasie secondarie (più comunemente sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta) seguono le infezioni come causa specifica più comune di morte non correlata alla recidiva dopo il trattamento con CAR-T; questi autori riconoscono anche la difficoltà di identificare se il precedente carico terapeutico o la terapia CAR-T abbiano contribuito all'eziologia di una neoplasia secondaria (Cordas dos Santos 2024).

Sebbene siano stati osservati casi di neoplasie maligne sviluppatesi già poche settimane dopo l'infusione, le incidenze sopra citate non sono superiori a quelle riscontrate nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia intensiva. Tuttavia, il rischio era sufficientemente elevato da indurre la FDA e l'EMA a imporre che i prodotti a base di cellule CAR-T includessero un'avvertenza scritta in riquadro nero relativa al rischio associato di neoplasie hematologiche secondarie con prodotti CAR-T. La FDA ha eliminato le strategie di valutazione e mitigazione del rischio (REMS) per le terapie a base di cellule CAR-T. I prodotti sono ancora soggetti a monitoraggio della sicurezza attraverso requisiti di segnalazione degli eventi avversi

che includono la segnalazione di neoplasie secondarie primarie. Cfr.: [FDA Eliminates Risk Evaluation and Mitigation Strategies \(REMS\) for Autologous Chimeric Antigen Receptor CAR T cell Immunotherapies | FDA.](#)

Con l'estensione delle terapie CAR-T alle patologie non maligne, diventerà sempre più importante monitorare e identificare l'incidenza dei tumori secondari per ottenere informazioni preziose per la cura dei pazienti e lo sviluppo futuro (Elsallab 2024).

Neurotossicità a insorgenza ritardata

Circa il 10% dei pazienti manifesta ICANS a insorgenza ritardata con confusione e convulsioni che si verificano anche 3-4 settimane dopo l'infusione (Neelapu 2018) e neurotossicità tardiva che si manifesta anche 6-9 mesi dopo il trattamento (Bader 2021). I sintomi includono disturbi dell'umore, declino/compromissione cognitiva, incidente cerebrovascolare e neuropatia. I fattori di rischio possono includere ICANS grave o livelli più elevati di affaticamento, ansia e depressione al basale.

La forma e il tipo di neurotossicità a insorgenza tardiva variano a seconda del prodotto somministrato. La terapia con cellule CAR-T mirate al BCMA, ad esempio, è stata associata a sintomi simili al parkinsonismo a insorgenza ritardata (Karschnia 2025), che potrebbero non essere reversibili (Gust 2023). In confronto, le neurotossicità a insorgenza acuta potrebbero essere completamente reversibili, mentre quelle a insorgenza ritardata potrebbero avere esiti meno favorevoli (Karschnia 2025). Pertanto, un attento monitoraggio e ulteriori ricerche sono essenziali per identificare, gestire e possibilmente prevenire meglio le complicanze neurologiche tardive, al fine di migliorare gli esiti a lungo termine per i pazienti trattati con CAR-T.

Da notare che può verificarsi non solo CAR-T, ma anche neurotossicità ritardata associata alla fludarabina. I sintomi includono disturbi visivi rapidamente progressivi, che progrediscono fino a quadriparesi, demenza, neuropatia periferica, cecità, coma e morte. I segni di leucoencefalopatia tossica acuta risultano evidenti alla risonanza magnetica cerebrale (Graham 2025).

Effetti psicosociali

Numerosi studi hanno rivelato un significativo carico di distress psicologico tra i pazienti che hanno ricevuto cellule CAR-T, inclusi frequenti sintomi di ansia, depressione e disturbo da stress post-traumatico (Puckrin 2024). Sebbene i pazienti possano sperimentare un calo a breve termine della qualità della vita (QoL) durante le prime 2 settimane dopo l'infusione, il successo del trattamento CAR-T può fornire un miglioramento rapido, significativo e duraturo della QoL [vedere la sezione seguente].

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

Fertilità

Si sa poco sui potenziali effetti sulla fertilità nelle donne e negli uomini e le conseguenze della trasmissione delle cellule CAR-T attraverso il trasferimento placentare o l'allattamento al seno sono sconosciute. Sono necessarie ulteriori ricerche sulle considerazioni riproduttive della terapia con cellule CAR-T e sull'impatto sul feto in via di sviluppo. Questa ricerca sarà essenziale per fornire consulenza ai pazienti sulle opzioni di preservazione della fertilità e per sviluppare raccomandazioni relative alla gravidanza e all'allattamento al seno dopo la terapia con cellule CAR-T.

Disfunzione organica

In generale, le tossicità d'organo a insorgenza tardiva sono rare dopo la terapia CAR-T. Tuttavia, una CRS grave può portare a gravi complicanze cardiopolmonari acute, che a loro volta possono causare una disfunzione cardiaca persistente in pazienti con fattori di rischio preesistenti. Gli effetti cumulativi di precedenti trattamenti chemioterapici, radioterapici, trapianti di cellule staminali e corticosteroidi possono esporre i pazienti al rischio di disfunzioni organiche ritardate.

Implicazioni psicosociali della terapia con cellule CAR-T

Introduzione

Poiché le indicazioni per l'uso della terapia con cellule CAR-T includono la malattia refrattaria o ricidivata con la terapia standard, i pazienti e le loro famiglie hanno accumulato esperienza nell'affrontare il cancro, il suo trattamento e i suoi effetti collaterali già da tempo. Sono pochi gli studi che hanno analizzato le implicazioni psicologiche della terapia CAR-T o che hanno incluso valutazioni della QoL. Prima di sottoporsi alla terapia CAR-T, i pazienti hanno riferito di aver provato una serie di emozioni e distress, tra cui eccitazione, nervosismo, ansia e distress emotivo, fisico, relazionale e spirituale, secondo una meta-sintesi (Xie 2024). Un altro studio ha segnalato una prevalenza di ansia e sintomi depressivi rispettivamente del 13,8% e del 40% nei pazienti ricoverati con tumori maligni ematologici alla 4^a settimana dopo la terapia con cellule CAR-T (Dai 2021). Analogamente, a una mediana di 3 anni dopo la terapia CAR-T, almeno la metà dei pazienti intervistati ha riferito sentimenti di ansia, depressione o difficoltà cognitive (Ruark 2020).

Le terapie CAR-T venivano precedentemente somministrate in regime di ricovero ospedaliero a causa

del rischio di CRS e ICANS. Attualmente si sta passando alla somministrazione di questi prodotti in regime ambulatoriale, quando dal punto di vista del paziente viene ritenuto sicuro farlo. Ciò è possibile se si prendono in considerazione diversi fattori, tra cui l'efficacia e il profilo di sicurezza del prodotto, le caratteristiche del paziente e della malattia, l'infrastruttura del centro, gli aspetti logistici, le implicazioni economiche e le considerazioni normative (Perez 2024). A guidare questo cambiamento è la necessità di ridurre i costi sanitari, ottimizzare l'utilizzo delle risorse e aumentare la soddisfazione e la comodità dei pazienti (Oluwole 2024). Certamente, ci vorrà del tempo prima che la terapia CAR-T ambulatoriale diventi ampiamente disponibile e la maggior parte dei pazienti sia idonea a sottoporsi al trattamento ambulatoriale. Tuttavia, molti degli ostacoli e delle difficoltà incontrati dai pazienti, dalle famiglie e dai caregiver quando il trattamento viene somministrato in strutture ospedaliere, come l'allontanamento da casa e dalle reti di sostegno, potrebbero essere superati o ridotti al minimo se il trattamento ambulatoriale diventasse la cura standard.

Distress psicosociale

La parola distress è stata proposta per descrivere le preoccupazioni emotive vissute dai pazienti ammalati di cancro (Holland 2007). Il distress si presenta in uno spettro che va dai disturbi di adattamento alle malattie psichiatriche diagnosticabili. Un modo facile per verificare la presenza di distress è usare la semplice domanda raccomandata dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN), che permette ai pazienti di identificare il loro livello di distress usando una scala da 0 a 10 („Su una scala da 0 a 10, come valuteresti il tuo livello di distress?“). Un punteggio auto-riferito di 4 o superiore è indicativo della necessità per gli operatori sanitari di porre altre domande per stabilire la causa del distress e indirizzare il paziente a servizi di assistenza psicosociale o di supporto, a seconda dei casi (Holland 2007).

I pazienti e i loro caregiver spesso nascondono incomprensioni riguardo alla prognosi o esitano a porre domande, il che interferisce con la loro capacità di prendere decisioni informate riguardo alle cure (Odejide 2020). Le linee guida aggiornate dell'EBMT (Graham 2025) raccomandano che a tutti i pazienti con trattamento con cellule CAR-T pianificato venga offerta una valutazione psicologica o una consulenza pre-trattamento di routine incentrata sulla discussione dei pensieri e dei sentimenti del paziente riguardo al trattamento e sulla definizione della necessità di un supporto continuo. Le raccomandazioni dell'EBMT

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

ribadiscono l'importanza di utilizzare uno strumento convalidato di valutazione dei risultati riferiti dai pazienti per raccogliere regolarmente informazioni e monitorare lo stato del paziente. A lungo termine, i pazienti e le famiglie dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a gruppi di sostegno (Grahan 2025), che offrono supporto emotivo e morale, nonché l'opportunità di condividere esperienze e promuovere un senso di comunità.

Le discussioni sulle opzioni terapeutiche, che possono includere le preferenze per le cure di fine vita, dovrebbero idealmente avvenire nel contesto delle informazioni prognostiche per favorire un processo decisionale informato (Gilligan 2017). I pazienti e i caregiver che esprimono i loro obiettivi di cura hanno maggiori probabilità di ricevere cure compatibili con le loro preferenze. Inoltre, la promozione di un'assistenza incentrata sul paziente che rispetti le preferenze individuali alla fine della vita viene realizzata attraverso discussioni tempestive relative agli obiettivi dell'assistenza che hanno luogo nelle prime fasi del percorso assistenziale (Odejide 2020).

Sopravvivenza al cancro

La sopravvivenza al cancro è stata definita come un periodo che inizia al momento della diagnosi del cancro e dura per tutta la vita e che è focalizzato sulla salute di una persona, compreso il benessere fisico, emotivo e finanziario, dopo la terapia. Quindi, gli aspetti specifici delle cure che riguardano i sopravvissuti diventano una parte integrante del continuum della cura del cancro. Poiché raramente il cancro viene vissuto individualmente, i modelli di sopravvivenza includono esplicitamente i familiari, gli amici e i partner di cura come parte integrante dell'unità di cura.

Le conseguenze psicologiche dell'essere un sopravvissuto al cancro possono includere depressione e ansia, disturbo da stress post-traumatico (PTSD), paura di recidive e di tornare al lavoro, preoccupazioni di natura finanziaria (Shapiro 2018), frustrazione e difficoltà a pianificare il futuro. Nonostante il frequente verificarsi di questi problemi psicosociali, spesso rimangono non diagnosticati e non trattati, anche se gli interventi di gestione, come la pratica della mindfulness e la terapia di riduzione dello stress, l'aumento dell'attività fisica e la formazione del paziente sono relativamente facili da attuare (Shapiro 2018).

I pazienti anziani sono comunemente inclusi nella popolazione degli studi condotti nel mondo reale e il numero di pazienti anziani che sopravvivono a una

Riquadro 1: Interventi di promozione della salute a sostegno dei sopravvissuti

- Controllo del peso
- Attività fisica regolare e/o esercizio fisico
- Una dieta sana
- Cessazione del fumo
- Riduzione del consumo di alcol
- Cercare e accettare sostegno sociale ed emotivo da parte di familiari e amici.

diagnosi di cancro continua ad aumentare. Questa particolare popolazione pone delle sfide ai sistemi sanitari e quando si chiede ai pazienti anziani quali siano i loro obiettivi, essi possono rispondere che danno più valore all'autonomia funzionale e alla conservazione delle capacità cognitive che al prolungamento della loro vita. L'uso di strumenti di valutazione geriatrica convalidati specifici per lo screening e l'identificazione di problemi nei pazienti anziani, come deficit cognitivi (ad es. il Modified Mini-Mental State Exam) e/o fragilità (ad es. la Clinical Frailty Scale), può essere utile per identificare gli effetti tardivi del trattamento e sviluppare interventi adeguati all'età in questa popolazione.

La promozione della salute è fondamentale per migliorare la salute e il benessere, soprattutto per i sopravvissuti al cancro. Gli interventi volti a promuovere la salute possono aiutare a superare i problemi fisiologici e psicologici riscontrati dai sopravvissuti al cancro (Lopez 2021). Ad esempio, l'esercizio fisico migliora il funzionamento fisico e psicologico delle sopravvissute al cancro al seno (Courneya 2002), il Qigong si è rivelato un intervento infermieristico efficace per ridurre la fatica (Hong 2003) e l'allenamento alla consapevolezza ha dimostrato di aiutare i sopravvissuti al cancro a gestire meglio lo stress e le emozioni e a sentirsi più rilassati (Goei 2019). Quando si considera la promozione olistica della salute, la disponibilità e l'utilizzo di una rete sociale che includa fonti di sostegno emotivo è stato identificato come un fattore importante direttamente correlato a una migliore qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nei sopravvissuti adulti al cancro (Gudina 2021).

Studi sulla qualità della vita

Nonostante i progressi nella terapia, una percentuale sostanziale di pazienti con diagnosi di tumori maligni ematologici aggressivi a cellule B avrà una recidiva o una malattia refrattaria al trattamento. Molti di questi pazienti sperimentano un significativo carico di sintomi fisici e psicologici e una compromissione della qualità di vita (QoL). La paura di una recidiva, dopo aver sperimentato una ricaduta in seguito a due o più trattamenti precedenti, è comprensibile. Sebbene i

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

pazienti (e i caregiver) nutrano ovviamente speranze di guarigione, realisticamente e dal punto di vista medico, allo stato attuale la terapia CAR-T offre ai pazienti, nella maggior parte dei casi, il controllo della malattia per un periodo di tempo indeterminato.

Di seguito sono riportati i punti chiave degli studi sulla QoL/HRQoL nei pazienti che hanno ricevuto la terapia con cellule CAR-T. Sebbene siano disponibili dati provenienti da studi clinici, sono necessari dati provenienti da contesti reali per supportare un processo decisionale condiviso e informato.

- Il carico sintomatico sperimentato dai pazienti sottoposti a terapia CAR-T è notevole durante il ricovero ospedaliero (4 settimane dopo l'infusione) ed è strettamente associato a una diminuzione della QoL. La prevalenza dell'affaticamento auto-riferito nel gruppo di studio era dell'89,7%, il 79,4% ha riferito disturbi del sonno e il 66% una diminuzione dell'appetito. Gli autori raccomandano il potenziamento degli interventi di gestione dei sintomi dopo l'infusione (Dai 2025).
- Analogamente, la qualità della vita, la depressione, l'ansia e i sintomi fisici sono peggiorati entro una settimana dall'infusione, seguiti da miglioramenti nella QoL nel distress psicologico e nei sintomi fisici entro 6 mesi dall'infusione di cellule CAR-T (Johnson 2023).
- La QoL è migliorata o è rimasta stabile nel primo anno dopo la CAR-T. Tuttavia, la malattia attiva e un numero maggiore di linee terapeutiche precedenti erano associati a un peggioramento della qualità della vita. Il carico tossicologico complessivo è diminuito fino al giorno 180, con un successivo peggioramento al giorno 360 (Hoogland 2024).
- Il miglioramento della HRQoL era clinicamente rilevante a 3, 6 e 12 mesi. Il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), dell'affaticamento e dell'ansia è stato clinicamente rilevante, sebbene dal 20% al 40% dei pazienti abbia manifestato affaticamento persistente, distress psicologico e disturbi cognitivi nel corso del tempo (Perthus 2024), sottolineando la necessità di un supporto che vada oltre il periodo immediatamente successivo al trattamento.
- I risultati riferiti dai pazienti hanno indicato che il tempo mediano necessario per un peggioramento sostenuto dei sintomi era significativamente più lungo nei pazienti trattati con cilt-a-cel rispetto al trattamento standard; sebbene i punteggi relativi alla salute siano diminuiti nei primi 6 mesi dopo

il trattamento, a 12 mesi dal trattamento una percentuale più elevata di pazienti trattati con cilt-a-cel ha riportato una diminuzione clinicamente significativa del carico sintomatico totale e un aumento clinicamente significativo del punteggio globale relativo alla salute (Mina 2025).

- I risultati riferiti dai pazienti a circa 18 mesi dal trattamento hanno evidenziato miglioramenti significativi e clinicamente rilevanti in termini di affaticamento, dolore e funzionalità fisica rispetto al gruppo trattato con il regime terapeutico standard. Ide-cell ha migliorato sia la qualità che la durata della sopravvivenza nel mieloma multiplo recidivante/refrattario sottoposto a trattamenti intensivi. Dopo la terapia CAR-T si è osservato un miglioramento della qualità della vita rispetto alla stabilizzazione della qualità della vita con il trattamento standard (Delforge 2024).

Risposta alle esigenze dei caregiver

Ai pazienti trattati con cellule CAR-T viene richiesto, nella maggior parte delle istituzioni, di avere un caregiver presente durante il periodo di recupero. Anche se danno supporto fisico ed emotivo al sopravvissuto al cancro, questi caregiver spesso sperimentano essi stessi effetti negativi sulla salute e distress emotivo, come l'angoscia dovuta alla malattia recidivata/refrattaria del paziente e l'incertezza sugli esiti della terapia con cellule CAR-T (Barata 2021).

Le esigenze del caregiver cambiano di pari passo con le esigenze mutevoli del destinatario delle cure. Tuttavia, alcuni problemi sono prevedibili, come affaticamento, insonnia, perdita di appetito e peso, ansia e perdita di reddito (Girgis 2013), e spesso chi presta assistenza soffre di livelli significativi di burnout ed esaurimento emotivo. I caregiver hanno meno probabilità dei pazienti di usare i servizi di salute mentale nonostante gli alti livelli di distress. Nel primo studio pubblicato sui caregiver nelle terapie CAR-T, ad esempio, un peggioro stato di salute del paziente era associato a una peggiore depressione e distress del caregiver nel tempo (Barata 2021). Analogamente, uno studio più recente ha osservato che i caregiver hanno segnalato compromissioni della qualità della vita che non sono cambiate nel tempo, come sintomi clinicamente significativi di depressione e ansia (Barata 2024). Tuttavia, i caregiver con una maggiore capacità emotiva di affrontare la prognosi hanno manifestato meno sintomi di ansia e quelli che sono stati in grado di adattarsi alla situazione hanno mostrato un minore distress psicologico. Nel complesso, sembra che prendersi cura di un paziente sottoposto a CAR-T abbia un forte impatto sulla qualità della vita dei caregiver e

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

Riquadro 2. Interventi per aiutare i pazienti/caregiver ad affrontare gli aspetti finanziari del trattamento

- All'inizio del trattamento si dovrebbe discutere apertamente con i pazienti e i caregiver sui costi realistici e totali del trattamento.
- I pazienti devono essere indirizzati e incoraggiati a utilizzare le risorse di assistenza finanziaria.
- Eseguire una valutazione continua del paziente/caregiver per le conseguenze psicosociali derivanti dall'onere finanziario del trattamento, compresa la paura di recidive, e indirizzare il paziente ai servizi psicosociali, se del caso

Adattato da: Buitrago, 2019

che questi ultimi dovrebbero ricevere un sostegno proattivo.

Si raccomanda ai caregiver di individuare tempestivamente i casi e di indirizzarli verso un supporto adeguato, come un assistente sociale o uno psicologo. Gli interventi volti a fornire strategie di sostegno emotivo possono migliorare il distress psicologico nei caregiver (Treanor 2020) e, in particolare, possono essere utili gli interventi che promuovono la gestione emotiva della prognosi (Barata 2024). I risultati evidenziano la necessità di occuparsi del benessere del caregiver, preferibilmente prima della terapia con cellule CAR-T, e di seguire i possibili effetti a lungo termine della terapia CAR-T sui risultati del caregiver.

Aspetti finanziari della terapia con cellule CAR-T

Una discussione sulla sopravvivenza dopo la terapia CAR-T non sarebbe completa senza menzionare l'impatto del costo del trattamento sul paziente e sulla famiglia. I costi finanziari sono alti [vedere il Modulo 2] e le preoccupazioni finanziarie possono contribuire a sequele psicologiche che possono aggravare ulteriormente le ansie e i fattori di stress associati al trattamento (Buitrago 2019). Sebbene il costo del trattamento stesso sia elevato, l'accumulo di costi accessori, quali i costi di trasporto e di alloggio se il trattamento non viene effettuato in loco, può essere proibitivo. Alcune conseguenze dell'onere finanziario del cancro sono:

- Inosservanza della terapia

- QoL scadente in relazione alla salute, salute mentale, soddisfazione con le attività sociali e le relazioni
- Esaurimento dei risparmi finanziari, dichiarazione di bancarotta, che è associata a un aumento del rischio di mortalità (NCI, 2018).

I pazienti e le loro famiglie vanno incoraggiati a chiedere una consulenza finanziaria e a essere dotati di risorse che possano fornire assistenza (Riquadro 2). La copertura delle cure e dei relativi costi varia notevolmente da un Paese all'altro e da una compagnia assicurativa all'altra, pertanto è opportuno informarsi prima di iniziare il trattamento.

Il futuro della terapia CAR-T dipende non solo dalle scoperte scientifiche, ma anche dalla riorganizzazione delle catene di approvvigionamento, dalla logistica e dall'aumento della produzione dei prodotti CAR-T, tutti fattori che potrebbero avere un impatto positivo sul costo del trattamento. Secondo una recente analisi di business, il settore sta procedendo verso il raggiungimento di un costo di 30.000 dollari per dose di CAR-T (KPMG 2025), rispetto al costo medio attuale del trattamento ambulatoriale di 414.393 dollari. Le raccomandazioni per ottenere un costo inferiore per dose includono

- Ottimizzazione dei centri di trattamento e della capacità logistica: valutare regolarmente la capacità e adattarsi alla crescente domanda, possibile avvio della produzione di cellule CAR-T presso i punti di cura e/o in loco
- Conseguimento dell'eccellenza operativa: ottimizzazione dei processi operativi, creazione di flessibilità per adattarsi alle tecnologie future
- Garanzia della redditività economica: equilibrio dei costi mantenendo la qualità e l'innovazione (KPMG 2025).

I risultati della ricerca indicano che le terapie CAR-T tendono ad essere complessivamente più efficaci rispetto ai trattamenti di confronto. Sono necessarie ulteriori prove, in particolare quelle ottenute dagli studi sul rapporto costo-efficacia, per comprendere meglio il valore della terapia CAR-T in diverse popolazioni di pazienti.

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

Riferimenti bibliografici

- Bader T, Johnson BD, Hamadani M. Delayed neurotoxicity after axicabtagene ciloleucel therapy in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2021; 56:683-685
- Barata A, Dhawale T, Newcomb RA, et al. Quality of life and prognostic awareness in caregivers of patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:P452. E1-452.E11
- Barata A, Hoogland AI, Hyland KA, et al. Quality of life in caregivers of patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Psycho-Oncology* 2021;1-8. DOI: 10.1002/pon.5674
- Brudno JN, et al. Acute and delayed cytopenias following CAR T-cell therapy: an investigation of risk factors and mechanisms. *Leukemia, Lymphoma* 2022; 63:1849-1860
- Buitrago J, Adkins S, Hawkins M, et al. Adult survivorship: considerations following CAR-T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23(Suppl):42-48
- Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2023; 20:359-371
- Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nature Medicine* 2024; doi.org/10.1038/s41591-024-03084-6
- Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE. Correlates of adherence and contamination in a randomized controlled trial of exercise in cancer survivors: an application of the theory of planned behavior and the five factor model of personality. *Ann Behav Med.* 2002;24(4):257-68.
- Dai H, Xu S, Wang Z, et al. Quality of life and symptom burden among hematologic malignancy patients undergoing CAR-T therapy: a cross sectional study. *Scientific Reports* 2025; 15:17763. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02720-6>
- Dai H, Xu S, Han J, et al. Prevalence and factors associated with anxiety and depressive symptoms among patients hospitalized with hematological malignancies after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy: a cross-sectional study. *J Affect Disord* 2021; 286:33-39
- Delforge M, Patel K, Eliason L, et al. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomized, open-label KarMMa-3 clinical trial. *Lancet Haematology* 2024; 11:e216-227
- Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, et al. Second primary malignancies after commercial CAR T-cell therapy: analysis of the FDA Adverse Events Reporting System. *Blood* 2024; 20:2099-2105
- Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35:3618-3632
- Girgis A, Lambert S, Johnson C, Waller A, Currow D. Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. *J Oncol Pract* 2013; 9:197-202
- Goei L-P. Preventing psychological symptoms and enhancing psychological well-being among adult cancer survivors through the mindfulness-based psychoeducation programme: a feasibility study. Unpublished Honours thesis. Alice Lee Centre for Nursing Studies, Young Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; 2019
- Graham CE, Velasco R, Tomas AA, et al. Non-ICANS neurological complications after CAR T-cell therapies : recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Lancet Oncology* 2025; 26:e203-213
- Gudina AT, Cheruvu VK, Gilmore NJ, et al. Health related quality of life in adult cancer survivors: importance of social and emotional support. *Cancer Epidemiology* 2021; 29:74:101996
- Gust J. BCMA-CAR T-cell treatment-associated parkinsonism. *Blood* 2023; 142:1181-1183
- Holland JC, Bultz BD. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:3-7
- Hong EY. The effect of Yudongkong exercise in fatigue, difficulty of daily activities and symptoms of side effect in advanced gastric cancer patients receiving chemotherapy. PhD dissertation. Seoul, Korea: Yonsei University; 2003
- Hoogland AI, Barata A, Li X, et al. Prospective assessment of quality of life and patient-reported toxicities over the first year after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:1219.e1-1219.e11
- Karschnia P, Dietrich J. Neurological complications of CAR T cell therapy for cancers. *Nature Reviews Neurology* 2025; 21:422-431
- Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen

Modulo V: Implicazioni a lungo termine e psicosociali della terapia CAR-T

Modulo V

receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321

Johnson PC, Dhawale T, Newcomb RA, et al. Longitudinal patient-reported outcomes in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Advances* 2023; 7:3541-3550

KPMG. The USD 30K CAR T therapy: a future within reach? 2025. Disponibile qui: The USD 30k CAR-T therapy: a future within reach?. Accesso effettuato a luglio 2025

Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021; 106:978-986

Lopez V, Klainin-Yobas P. Health Promotion Among Cancer Patients: Innovative Interventions. 2021 Mar 12. In: Haugan G, Eriksson M, editors. *Health Promotion in Health Care – Vital Theories and Research* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021. Chapter 17. Disponibile qui: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585662/> doi: 10.1007/978-3-030-63135-2_17

Martin T, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:1265-1274

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48

Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4:629-637

Mina R, Mylin AK, Yokoyama H, et al. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematology* 2025; 12:e45-e56

Munshi NC, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New Engl Journal of Medicine* 2021; 384:705-716

Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2018; 15:47-62

Odejide OO, Uno H, Murillo A, et al. Goals of care discussions for patients with blood cancers: association of person, place and time with end-of-life care utilization.

Cancer 2020; 126:515-522

Oluwole OO, Dholaria B, Knight TE, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in the outpatient setting: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation and cellular Therapy* 2024; 30:131-142

Perez A, Sagheer TA, Nahas GR, Linhares YPL. Outpatient administration of CAR T-cell therapy: a focused review with recommendations for implementation in community based centers. *Frontiers in Immunology* 2024; 15:1412002

Perthus A, Colin F, Charton E, et al. Remission after CAR T-cell therapy: Do lymphoma patients recover a normal life? *Hemisphere* 2024; 8:e72

Ruark J, Mullane E, Cleary N, et al. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26:34-43

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemann H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol* 2020; 11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524. eCollection 2020

Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00375-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00375-2)

Shapiro CL. Cancer survivorship. *N Engl J Med* 2018; 379:2438-2450

Treanor J. Psychosocial support interventions for cancer caregivers: reducing caregiver burden. *Current Opinion in Supportive Palliative Care* 2020; 14:247-262

Xie C, Duan H, Liu H, et al. Promoting patient-centered care in CAR T therapy for hematologic malignancy: a qualitative meta-synthesis. *Supportive Care in Cancer* 2024; 32:591

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

I fatti in breve:

- La terapia con cellule CAR-T rappresenta un cambiamento positivo nel trattamento della LLA a cellule B refrattaria e recidivante nei bambini e nei giovani adulti, ma è associata a tossicità uniche e potenzialmente gravi
- La leucoaferesi di cellule T può risultare più impegnativa nei bambini a causa della fisiologia e della maggiore suscettibilità all'ipotermia o all'ipocalcemia durante il processo
- La diagnosi precoce della sindrome da rilascio di citochine (CRS) può essere difficile nei pazienti pediatrici, ma è essenziale per ridurre i rischi di sequele potenzialmente letali
- Si raccomandano strumenti progettati specificamente per la popolazione pediatrica per valutare segni/sintomi di neurotossicità associati alle cellule CAR-T, come tremori, cambiamenti nel linguaggio, delirium
- Secondo i risultati dello studio, il tempo di miglioramento della QoL dopo la terapia con cellule CAR-T era più breve di quello sperimentato con la terapia tradizionale per la LLA recidivante/refrattaria, e tali miglioramenti nella qualità della vita sono proseguiti per tutti i 36 mesi di follow-up

- I. Introduzione
- II. Indicazioni
 - A. Risultati dello studio
- III. Idoneità dei pazienti
 - A. Screening per infezioni
- IV. Preparazione per la somministrazione di cellule CAR-T nel centro pediatrico
 - A. Leucoafesi
 - B. Chemioterapia ponte
 - C. Linfodeplezione
- V. Somministrazione e monitoraggio della terapia con cellule CAR-T
 - A. Considerazioni istituzionali
 - B. Gestione dei pazienti trattati con cellule CAR-T
 - C. Formazione di pazienti, genitori e caregiver
 - D. Trattamento delle reazioni all'infusione
- VI. Riconoscimento e gestione delle tossicità da trattamento
- VII. Sequele psicosociali del trattamento con cellule CAR-T e qualità della vita
- VIII. Complicanze a più lungo termine
 - A. Effetti tardivi del trattamento del cancro nei pazienti pediatrici
- IX. Aspetti finanziari del trattamento
- X. Prospettive future

Riferimenti bibliografici

¹ Questo modulo contiene informazioni specifiche sulla somministrazione di cellule CAR-T in pazienti pediatrici. Vedere i Moduli 1, 2, 3, 4 e 5 per informazioni dettagliate sul sistema immunitario, la somministrazione della terapia con cellule CAR-T, la gestione degli effetti collaterali e il trattamento a lungo termine.

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

Introduzione

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è il tumore più frequente in assoluto tra i bambini in quanto rappresenta dal 75% all'80% delle leucemie acute nei bambini (Chessells 2003). La LLA da precursori delle cellule B (LLA-B) è la forma più comune e comprende più di 20 sottotipi di prevalenza variabile a seconda dell'età. Negli ultimi decenni si sono ottenuti notevoli miglioramenti della sopravvivenza per LLA pediatrica, in gran parte grazie a una migliore comprensione della genetica molecolare e della patogenesi della malattia, all'uso di una terapia adattata al rischio e di nuovi agenti mirati, e all'uso del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) (NCla 2021).

Circa il 2-3% dei pazienti presenta una malattia refrattaria non responsiva alla chemioterapia e il 15-20% avrà una recidiva. La sede della recidiva e il tempo trascorso dalla diagnosi alla recidiva rappresentano due importanti fattori di rischio utilizzati per stabilire la prognosi e l'approccio al trattamento successivo (NCla 2021). Nella LLA-B, le mutazioni genetiche influiscono sulla recidiva poiché queste mutazioni conferiscono resistenza alla chemioterapia (Meyer 2013). La LLA refrattaria/recidivante in questa popolazione è difficile da trattare con una prognosi storicamente sfavorevole, soprattutto nei soggetti con malattia Philadelphia (Ph) negativa (NCla 2021). Usando l'approccio convenzionale alla terapia, l'intensità della chemioterapia è stata portata al limite della tollerabilità e ora per ottenere ulteriori miglioramenti degli esiti e ridurre gli effetti avversi sono necessari nuovi approcci terapeutici (Inaba 2020).

In breve, le cellule CAR-T sono generate attraverso la modifica genetica delle cellule T del paziente stesso ottenute attraverso la leuкоaferesi. Le cellule isolate vengono attivate e modificate geneticamente tramite trasduzione virale o trasferimento genico non virale (**Figura 1**). Dopo la modifica o la reingegnerizzazione, le cellule CAR-T esprimono un recettore chimerico sulla superficie cellulare (CAR) ingegnerizzato che comprende un dominio extracellulare di riconoscimento dell'antigene. Questa porzione extracellulare del CAR permette il riconoscimento di un antigene specifico (ad es. CD19) e i domini di segnalazione stimolano la proliferazione delle cellule T, la citolisi e la secrezione di citochine per

permettere l'eliminazione della cellula target (ad es. una cellula B) (Mahadeo 2019). [Vedere il Modulo 2 per informazioni dettagliate sul processo di produzione delle cellule CAR-T.]

Indicazioni

La terapia a base di cellule (CAR-T) esprimono un recettore chimerico dell'antigene con target CD19 è una strategia terapeutica per i pazienti pediatrici con malattia LLA-B refrattaria o per quelli in seconda o successiva recidiva (NCla 2021). Un target ampiamente utilizzato dalle cellule CAR-T-modificate è l'antigene CD19 espresso su quasi tutte le cellule B normali e sulla maggior parte dei tumori maligni a cellule B. Ad oggi, solo un prodotto, il tisagenlecleucel (tisa-cel, un agente mirato al CD19), è stato approvato per il trattamento di bambini, adolescenti e giovani adulti (AYA) fino a 25 anni di età affetti da LLA-B refrattaria o in seconda o successiva recidiva (Maude 2018). Poiché le cellule CAR-T possono migrare in siti extramidollari come il SNC e i testicoli, il loro utilizzo può essere preso in considerazione non solo per i pazienti con recidive isolate nel midollo osseo ma anche per quelli con recidive extramidollari isolate o combinate (Maude 2014). Al momento, lo sviluppo delle terapie con cellule CAR-T per bambini e pazienti AYA non ha registrato progressi così rapidi come quello per gli adulti.

Risultati dello studio

Nel follow-up dello studio ELIANA, tisa-cel ha fornito un tasso di remissione complessivo dell'81%, con il 59% dei bambini e dei pazienti AYA che non hanno avuto recidive a 12 mesi. La sopravvivenza complessiva a 3 anni è stata del 63% (Laetsch 2022).

Il tempo mediano fino all'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine (CRS; vedere sotto), una tossicità potenzialmente letale, in questa popolazione era di 3 giorni (range: da 1 a 51 giorni) e la durata mediana era di 8 giorni con necessità di ricovero in unità di terapia intensiva per il 47% dei pazienti. La maggior parte degli eventi neurologici si sono verificati nel corso della CRS o poco dopo la sua risoluzione e sono stati gestiti con terapie di supporto. La persistenza costante delle cellule CAR-T è stata osservata oltre 1 anno dopo l'infusione nei pazienti rispondenti al trattamento (Maude 2018).

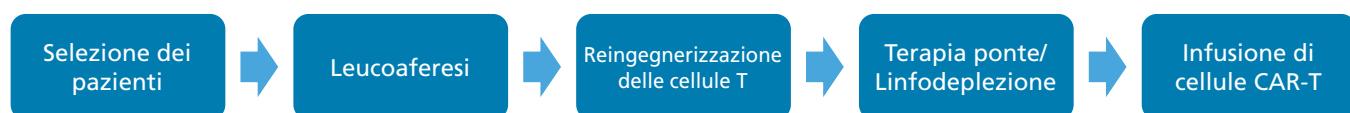


Figura 1. Fasi della somministrazione della terapia con cellule CAR-T. La terapia con cellule CAR-T è un tipo di trattamento in cui le cellule T del paziente vengono modificate in laboratorio in modo da legarsi alle cellule tumorali e ucciderle. La reingegnerizzazione comporta l'inserimento di un gene per un recettore, il recettore chimerico dell'antigene (CAR), nelle cellule T. Milioni di cellule CAR-T vengono coltivate in laboratorio e poi infuse nel paziente. Le cellule CAR-T sono in grado di legarsi a un antigene presente sulle cellule tumorali per distruggerle.

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

Tabella 1. Risultati chiave dello studio ELIANA di fase 2 su pazienti pediatrici, adolescenti e giovani adulti (N=75)

Variabile	Risultati
Tasso di remissione globale (ORR) entro 3 mesi	81%
Remissione completa (CR)	60%
Sopravvivenza globale a 6 mesi	90%
Sopravvivenza globale a 12 mesi	76%
Eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 - 4 ¹	73%
CRS	77%
CRS di grado 4	25%
Neurotossicità	40%
Neurotossicità di grado 3 (nessun grado 4)	13%
Trombocitopenia di grado 3 - 4, non risolta entro il giorno 28	41%
Neutropenia di grado 3 - 4, non risolta entro il giorno 28	53%
Probabilità di aplasia delle cellule B a 6 mesi	83%
CRS, sindrome da rilascio di citochine	
¹ Eventi avversi che si manifestano entro 8 settimane dall'infusione di CAR-T	
Fonte: Maude 2018	

Nello studio di follow-up ELIANA non sono stati osservati nuovi eventi avversi né mortalità correlata al trattamento. La percentuale di pazienti con eventi di grado 3 o 4 è diminuita nel tempo e l'evento di grado 3 o 4 più frequente verificatosi un anno dopo l'infusione è stata l'infezione (Laetsch 2022).

Idoneità dei pazienti

L'idoneità alle cellule CAR-T deve essere conforme ai criteri indicati nei protocolli delle sperimentazioni cliniche, nelle indicazioni approvate dalle autorità governative o nelle raccomandazioni dei produttori.

Il consenso per il trattamento deve includere le descrizioni dei rischi e dei benefici associati alla leucoaferesi, alla linfodeplezione, degli effetti collaterali e delle complicanze correlati al trattamento, alla chemioterapia ponte, al supporto con terapie intensive e la terapia anti-IL-6 (Mahadeo 2019). I pazienti identificati come candidati per la terapia con cellule CAR-T che non partecipano a uno studio clinico dovrebbero essere indirizzati il prima possibile a un consulente finanziario per evitare ritardi nell'inizio del trattamento.

Screening per infezioni

Si raccomanda uno screening delle malattie infettive entro 30 giorni prima della leucoaferesi. Questi test includono lo screening per:

- Antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)
- Anticorpo anti-core dell'epatite B (HBcAb)
- Anticorpo anti-virus dell'epatite C (HCVAb)
- Anticorpo anti-virus dell'immunodeficienza umana

(HIV)

- Test dell'acido nucleico HIV-1/HCV/HBV
- HHV-6 IgG (pannello Herpesvirus 6 Ab)
- Citomegalovirus (CMV) IgG e IgM (MD Anderson 2021)

La maggior parte dei pazienti trattati con CAR-T ricevono un regime chemioterapico a base di fludarabina prima dell'infusione di cellule CAR-T. La fludarabina causa immunosoppressione e può aumentare il rischio di infezioni opportunistiche. Inoltre, le cellule CAR-T che hanno come bersaglio le cellule B aumentano il rischio di infezione a causa dell'aplasia delle cellule B. Pertanto, è necessario implementare la profilassi dell'infezione secondo gli standard istituzionali di cura.

Preparazione per la somministrazione di cellule CAR-T

Leucoaferesi

Per garantire una risposta ottimale e ridurre le tossicità, le caratteristiche del paziente e della malattia, come l'anamnesi terapeutica e patologica, sono fattori fondamentali quando si determina la tempistica della leucoaferesi e il tipo di terapia ponte (Laetsch 2021).

La raccolta anticipata di cellule T, che possono essere conservate fino a 30 mesi prima di iniziare la produzione, dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti ad alto rischio di mancata risposta, poiché è dimostrato che la capacità di proliferazione delle cellule T diminuisce con l'aumentare dell'esposizione alla chemioterapia (Das

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

2019). In alcuni centri, il prelievo precoce viene eseguito in pazienti con malattia ad alto rischio dopo il primo tentativo di terapia di salvataggio post-recidiva.

Le linee guida proposte dal produttore per la leucoaferesi suggeriscono che una conta assoluta di linfociti di $> 100/\mu\text{L}$ può essere accettabile; tuttavia una conta di $> 500/\mu\text{L}$ o una conta di CD3 nel sangue periferico di $> 150/\mu\text{L}$ garantirà una raccolta sufficiente di cellule T (Mahadeo 2019). La leucoaferesi può essere più difficile nei bambini a causa della fisiologia e del piccolo volume extracorporeo e della maggiore suscettibilità all'ipotermia o all'ipocalcemia durante la leucoaferesi (Ceppi 2018). I pazienti pediatrici devono essere sottoposti a test pre-raccolta per verificare la loro idoneità dal punto di vista medico alla procedura e devono essere emodinamicamente stabili e privi di infezioni incontrollate (Mahadeo 2019). Durante la procedura, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare sintomi di ipotensione, ipocalcemia e dolore legato al catetere, specialmente i neonati e i bambini più piccoli che potrebbero non essere in grado di esprimere verbalmente i sintomi.

Il periodo di wash-out (tempo tra l'ultima somministrazione di agenti terapeutici o agenti per la GvHD e la raccolta di cellule T) varia a seconda del tipo di trattamento/medicinali somministrati, ma di solito è compreso tra 4 e 8 settimane e può arrivare fino a 12 settimane.

Eventi avversi associati alla leucoaferesi

Il citrato è utilizzato come anticoagulante durante la procedura di leucoaferesi. In genere, l'anticoagulazione con citrato è considerata sicura e gli effetti collaterali gravi sono rari. Tuttavia, possono verificarsi complicanze metaboliche, come la tossicità da citrato. I sintomi di tossicità da citrato devono essere prontamente riconosciuti e trattati. I sintomi classici sono intorpidimento periorale, parestesia delle mani e dei piedi, crampi muscolari, nausea e vomito. Nei bambini con basso peso corporeo, il dolore addominale e l'irrequietezza possono essere i primi e unici segni. Può essere necessario un supplemento di calcio per via endovenosa od orale.

[Vedere il Modulo 3 per una descrizione completa del processo di reingegnerizzazione delle cellule T.]

Chemioterapia ponte

Nella maggior parte dei pazienti sarà necessaria una terapia ponte per mantenere il controllo della malattia. L'obiettivo primario è diminuire il carico della malattia minimizzando la tossicità che potrebbe ritardare o impedire l'infusione di cellule CAR-T. Il tipo di terapia ponte usata si basa sul carico della malattia, sui trattamenti precedenti e sui periodi di washout dei regimi di chemioterapia. Nei pazienti con malattia a rapida progressione può essere necessaria una terapia intensiva, che è associata a un rischio maggiore

di infezione e tossicità d'organo. Si dovrebbe anche considerare un trattamento periodico intratecale diretto al sistema nervoso centrale durante la terapia ponte (Laetsch 2021). Come terapia ponte per controllare il carico della malattia si può usare anche la radioterapia, soprattutto se la malattia è localizzata e l'infiammazione locale dovuta all'infiltrazione di cellule CAR-T può influire sulla funzione nervosa (ad es., midollo spinale, nervo ottico) (Laetsch 2021).

Linfodeplezione

Come negli adulti, la chemioterapia linfodepletiva con fludarabina e ciclofosfamide è necessaria per permettere il trapianto e l'espansione delle cellule CAR-T anti-CD19 trasferite adottivamente. La dose usuale raccomandata di fludarabina è $30 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ giorni}$ e la dose di ciclofosfamide è $500 \text{ mg/m}^2/\text{giorno} \times 2 \text{ giorni}$. Un confronto dell'intensità della dose di ciclofosfamide su sicurezza ed efficacia (ciclofosfamide ad alto dosaggio a 3 g/m^2 e $\leq 1,5 \text{ mg/m}^2$) suggerisce che l'intensità di dose della chemioterapia di condizionamento ha un impatto positivo sulla risposta senza aumentare la tossicità (Curran 2019). I pazienti devono essere rivalutati il giorno dell'inizio della linfodeplezione per identificare qualsiasi nuova complicanza, includendo la valutazione dell'infezione e qualsiasi nuova tossicità d'organo (Mahadeo 2019).

Si dovrebbe usare una finestra di 2-5 giorni tra la terapia di linfodeplezione e l'infusione di cellule CAR-T, anche se può essere necessario attendere fino a 14 giorni se l'infezione o l'instabilità clinica ritardano l'infusione.

Somministrazione e monitoraggio dell'infusione di cellule CAR-T

Considerazioni istituzionali

Le informazioni fornite in questa sezione riguardano specificamente la somministrazione della terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica. Il modulo 3 fornisce informazioni che potrebbero essere più appropriate per i pazienti più grandi (adolescenti e giovani adulti).

La decisione di somministrare la terapia con cellule CAR-T in regime ospedaliero o ambulatoriale implica la valutazione del profilo di tossicità del prodotto usato, le condizioni cliniche del paziente e la capacità dell'istituzione di fornire una gestione ambulatoriale rapida e completa, nonché la capacità del paziente di accedere a tali cure (Mahadeo 2019). I vantaggi del ricovero includono la facilità di monitoraggio del paziente, che permette la diagnosi precoce e il trattamento immediato degli eventi avversi. È possibile identificare precocemente gli eventi avversi anche se il paziente è in cura ambulatoriale e

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

rimane nelle vicinanze del centro di cura e se i familiari che lo assistono ricevono e comprendono le informazioni relative al riconoscimento dei sintomi avversi e sono informati e sicuri di sé nel contattare tempestivamente gli operatori sanitari, se necessario. La somministrazione ambulatoriale può avere un impatto positivo sulla qualità della vita (QoL) del paziente e contribuire a ridurre i costi complessivi, in particolare quelli sostenuti per il ricovero ospedaliero.

I ricercatori clinici che rappresentano il sottogruppo per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche del Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network e il programma di tossicità associata alla terapia con cellule CAR-T del MD Anderson Cancer Center hanno collaborato per fornire linee guida complete di consenso sulla cura dei bambini che ricevono la terapia con cellule CAR-T. Queste linee guida sono disponibili in Mahadeo 2019.

Gestione dei pazienti trattati con cellule CAR-T

Le cellule CAR-T vengono consegnate come prodotto congelato, il che permette flessibilità nella tempistica dell'infusione a seconda delle condizioni del bambino.

Gli interventi prima dell'inizio dell'infusione includono quanto segue:

- Imaging dell'encefalo
- ECG basale
- Si raccomanda un accesso venoso centrale con port o catetere a doppio/triplo lume
- Precauzioni per la lisi tumorale nei pazienti con alto carico tumorale
- Profilassi delle convulsioni con levetiracetam 10 mg/kg PO o EV ogni 12 ore per 30 giorni a partire dal giorno dell'infusione
- Prendere in considerazione i prodotti a base di filgrastim se il paziente presenta neutropenia e sussiste il timore di un'infezione

Si raccomandano le seguenti attività prima e durante l'infusione di cellule CAR-T:

- Somministrazione di premedicazione

- Controllare due volte l'etichetta delle cellule CAR-T con l'identificazione del paziente
- Confermare il reflusso del sangue
- Controllare i segni vitali
- Eseguire l'infusione del prodotto nell'arco di 30 minuti fino a 1 ora
- Agitare la sacca con cellule CAR-T ogni 15 minuti

Per informazioni dettagliate sulla somministrazione e il monitoraggio di questa terapia, consultare il [Modulo 4](#) e/o gli standard di cura istituzionali.

Formazione di pazienti, genitori e caregiver

Il coinvolgimento dei genitori o di altri caregiver dall'inizio del processo con cellule CAR-T è essenziale per minimizzare i rischi e garantire la sicurezza e il benessere del paziente ([Tabella 1](#)).

Trattamento delle reazioni all'infusione

I sintomi di tossicità da citrato devono essere prontamente riconosciuti e trattati. I sintomi classici sono intorpidimento periorale, parestesia delle mani e dei piedi, crampi muscolari, nausea e vomito. Nei bambini con basso peso corporeo, il dolore addominale e l'irrequietezza possono essere i primi e unici segni. Può essere necessario un supplemento di calcio per via endovenosa od orale. Come misura precauzionale, al momento dell'infusione devono essere immediatamente disponibili ossigeno, dispositivo di aspirazione e farmaci di emergenza. Le premedicazioni secondo la politica istituzionale o la raccomandazione del produttore devono essere somministrate da 30 a 60 minuti prima dell'infusione. Nei bambini con basso peso, la valutazione per il priming del sangue deve essere eseguita secondo la politica del centro.

Riconoscimento e gestione delle tossicità del trattamento

Il riconoscimento precoce delle tossicità della terapia con cellule CAR-T, in particolare della CRS e della sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettive immunitarie

Tabella 1. Istruzioni formative per il monitoraggio domiciliare

Azioni da intraprendere per l'home monitoring:	Rivolgersi al servizio di emergenza se si verificano le seguenti situazioni:
Incoraggiare l'assunzione di liquidi per via orale Avere a disposizione le istruzioni per l'automedicazione e le informazioni di contatto dell'operatore sanitario Misurare la temperatura orale almeno due volte al giorno	Temperatura orale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Misurazione dell'ipotensione definita come: --Età 1 - 10 anni: pressione sistolica $< [70 + (2 \times \text{età in anni})] \text{ mmHg}$ --Età > 10 anni: pressione sistolica $< 90 \text{ mm Hg}$ Presenza di tremori o movimenti a scatti nelle estremità

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

(ICANS), nei pazienti pediatrici richiede il rilevamento di variazioni dal basale della frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura e irritabilità, umore e capacità cognitive (Mahadeo 2019). La diagnosi precoce e l'intervento tempestivo di queste tossicità possono mitigarne la morbilità e possibilmente anche la mortalità. Le informazioni fornite in questa sezione riguardano specificamente la gestione dei neonati e dei bambini che ricevono una terapia con cellule CAR-T. Le informazioni contenute nel [Modulo 4](#) relative al monitoraggio e alla gestione delle tossicità potrebbero essere più appropriate per adolescenti e giovani adulti.

In genere, i fattori di rischio per le tossicità, in particolare CRS e ICANS, sono correlati a livelli più elevati di carico di malattia leucemica prima dell'infusione, alla dose di cellule CAR-T, all'attivazione e all'espansione (Schultz 2020).

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La CRS è una risposta infiammatoria sistemica causata da una rapida ed eccessiva secrezione di citochine che è associata a uno spettro di sintomi che vanno dalla febbre alla disfunzione multiorgano. L'insorgenza tipica è compresa tra 1 e 14 giorni dopo l'infusione delle cellule CAR-T e la durata è comunemente compresa tra 1 e 10 giorni. Sebbene la diagnosi precoce della CRS possa essere difficoltosa nei pazienti pediatrici, la diagnosi precoce e la gestione rapida possono ridurre i rischi di sequele potenzialmente letali. La CRS è caratterizzata quasi esclusivamente da febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, instabilità

emodinamica e ipossiemia.

Storicamente, negli studi clinici CAR-T sono stati usati diversi sistemi di grading, il che ha reso difficili i confronti dell'incidenza di CRS e dei risultati. Un gruppo di esperti dell'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) ha sviluppato una serie di criteri condivisi di grading, da cui è stata ricavata una scala di grading della CRS più universale ([Tabella 2](#)). Nessun singolo test di laboratorio clinico standard può prevedere l'insorgenza di una CRS grave. I report di CRS grave (grado ≥ 3) variano notevolmente; la gravità della CRS dipende in gran parte dal carico di malattia presente al momento dell'infusione di cellule CAR-T: un carico basso è associato a una minore incidenza e gravità della CRS.

L'algoritmo per la gestione dei sintomi associati alla CRS definisce una sindrome prodromica (CRS di grado 1) come febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) con o senza sintomi costituzionali, fatighe o anoressia. Si ricorre comunemente alla terapia osservazionale per escludere l'infezione, alla somministrazione empirica di antibiotici secondo gli standard di cura locali e al supporto sintomatico con farmaci antipiretici e fluidi per via endovenosa. I pazienti gestiti in ambito ambulatoriale devono essere ricoverati in ospedale in caso di insorgenza di CRS di basso grado, anche alla comparsa della prima febbre (Laetsch 2021). Anche se per la gestione della CRS vengono utilizzati precocemente fluidi per via endovenosa, il sovraccarico di fluidi dovuto alla perdita capillare può aumentare la

Tabella 2. Grading ASTCT della CRS

CRS-Parameter	CRS Grade 1	CRS Grad 2	CRS Grad 3	CRS Grad 4
Febbre ¹	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$
CON				
Ipotensione	Nessuno	Necessità di fluidi endovenosi ma non di vasopressori	Richiedente un vasopressore con o senza vasopressina	Richiedente più vasopressori (vasopressina esclusa)
E/O ²				
Ipolessia	Nessuno	Richiedente O ₂ a basso flusso con cannula nasale ³ o con maschera con erogazione a flusso libero	Richiedente O ₂ ad alto flusso tramite cannula nasale, maschera facciale, maschera non-rebreather o maschera Venturi	Richiedente O ₂ a pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)

ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP, pressione positiva su due livelli delle vie aeree; CPAP, pressione continua positiva delle vie aeree; CRS, sindrome da rilascio di citochine; FiO₂, frazione di ossigeno inspirata; EV, endovenosa; LFT, test di funzionalità epatica. Il grado di CRS dovrebbe essere determinato almeno due volte al giorno e ogni volta che si verifica un cambiamento nelle condizioni del paziente. 1La febbre è definita come temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ non attribuibile a nessun'altra causa. Se la febbre non è più presente grazie all'uso di antipiretici, tocilizumab o corticosteroidi, non è più necessario classificare la gravità della CRS, che viene invece determinata dall'ipotensione e/o dall'ipolessia; 2il grado di CRS è determinato dall'evento più grave: ipotensione o ipolessia non attribuibili ad altre cause. Ad esempio, un paziente con temperatura di 39,5°C, ipotensione che richiede 1 vasopressore e ipolessia che richiede una cannula nasale a basso flusso è classificato come CRS di grado 3; 3 La cannula nasale a basso flusso è definita come O₂ erogato a ≤ 5 l/minuto. Il basso flusso include anche l'erogazione di ossigeno a flusso libero, a volte usata in pediatria. La cannula nasale ad alto flusso è definita come ossigeno erogato a > 5 l/minuto e può variare in base alle dimensioni del paziente pediatrico. La definizione di cannula nasale a basso e alto flusso per i pazienti pediatrici può differire dalle linee guida pubblicate dalla consensu dell'ASTCT Adattato da: Lee 2019; MD Anderson 2021

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

Modulo VI

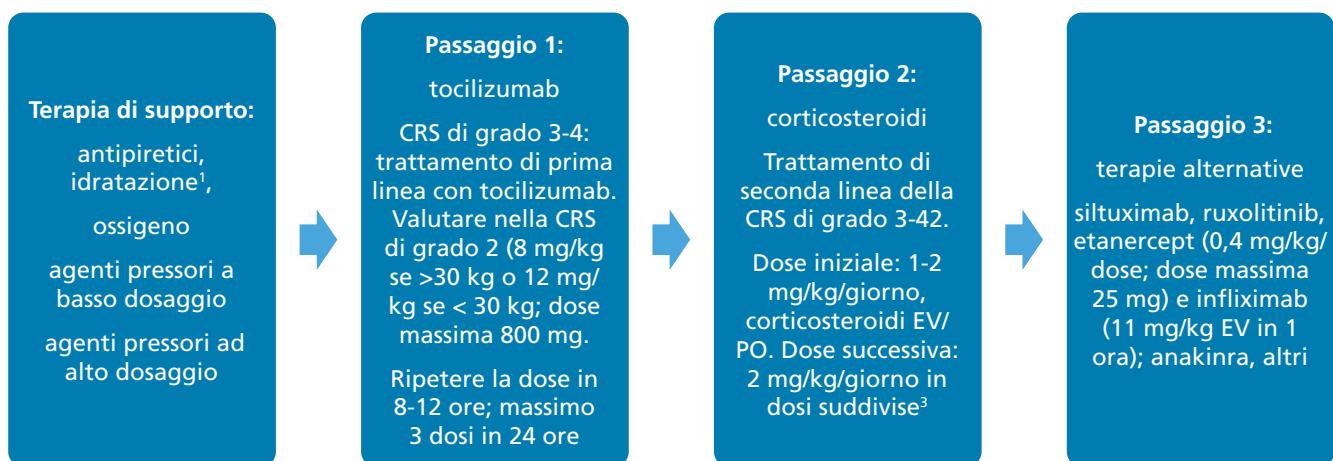


Figura 2. Suggerimenti terapeutici graduali per la gestione della sindrome da rilascio di citochine. ¹ Definita come boli multipli di fluido per il supporto della pressione arteriosa. Lo stato di idratazione deve essere monitorato attentamente per evitare l'iperidratazione e le complicanze associate. 2 CRS di grado 3-4 definita come instabilità emodinamica nonostante fluidi per via endovenosa e supporto vasopressorio, peggioramento del distress respiratorio e/o rapido declino clinico. 3 In alternativa al metilprednisolone, si può usare il desametasone, con dosi di 5-10 mg EV ogni 6 ore. Si devono prendere in considerazione altre opzioni farmacologiche. CRS, sindrome da rilascio di citochine; EV, endovenosa; PO, per via orale Adattato da: Laetsch 2021

gravità delle complicanze respiratorie e si raccomanda pertanto l'uso precoce di vasopressori invece di fluidi per via endovenosa. La CRS grave può avere sintomi simili alla linfocitosi emofagocitica/sindrome da attivazione dei macrofagi (HLH/MAS), come febbre prolungata, citopenie, coagulopatia e disfunzione epatica. Alcuni centri hanno iniziato a somministrare il tocilizumab nelle prime fasi

dell'algoritmo terapeutico per la CRS. Il siltuximab è stato utilizzato come farmaco di salvataggio per la CRS refrattaria e in pazienti trattati con terapie combinate con cellule CAR-T CD19/CD22 a causa dell'elevato rischio di sviluppo di CRS/ICANS in questi bambini e pazienti AYA (Galan-Gomez 2025). Nella **Figura 2** è illustrato uno schema proposto per il trattamento della CRS.

Tabella 3. Cornell Assessment of Pediatric Delirium (rivista)

	Mai 4	Raramente 3	Talvolta 2	Spesso 1	Sempre 0	Punteggio
1. Il bambino stabilisce un contatto visivo con il caregiver?						
2. Le azioni del bambino sono finalizzate?						
3. Il bambino è consapevole di chi gli sta intorno?						
4. Il bambino comunica le proprie necessità e desideri?						
	Mai 0	Raramente 1	Talvolta 2	Spesso 3	Sempre 4	Score
5. Il bambino è inquieto?						
6. Il bambino è inconsolabile?						
7. Il bambino è ipoattivo con rari movimenti durante la veglia?						
8. Il bambino necessita di molto tempo prima di rispondere alle interazioni?						
						Total

Punteggio: ICANS di grado 1 = 0 (nessun danno); ICANS di grado 2 = 1-8 e si sveglia spontaneamente; ICANS di grado 3 = 1-8 si sveglia in risposta a una voce; ICANS di grado 4 = ≥ 9. Fonti: Traube 2014; Laetsch 2021

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

Neurotoxicità

I pazienti pediatrici con LLA possono presentare deficit neurocognitivi residui da precedenti terapie neurotoxiche; questi deficit possono determinare un ulteriore declino funzionale dopo la CAR-T. Usando strumenti specificamente progettati per la valutazione della neurotoxicità nei bambini e negli adolescenti, i ricercatori hanno identificato una serie di sintomi di neurotoxicità tra cui dolore, umore depresso, allucinazioni visive e uditive, insensibilità e disorientamento che si manifestano in concomitanza alla CRS e che successivamente si risolvono senza neurotoxicità irreversibile (Shalabi 2018).

La neurotoxicità associata alle cellule CAR-T è denominata sindrome da neurotoxicità associata alle cellule effettive immunitarie (ICANS). I primi sintomi includono tremore, disgrafia e lieve difficoltà del linguaggio espressivo; è stato dimostrato che l'afasia espressiva è collegata a una grave tossicità neurologica [vedere il Modulo 4 per informazioni dettagliate sull'ICANS]. La diagnosi precoce e l'intervento per l'ICANS sono essenziali per evitare

complicanze potenzialmente letali. Il Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) è uno strumento di screening convalidato per il riconoscimento del delirio nei bambini e negli adolescenti ed è raccomandato per valutare i sintomi dell'ICANS (Tabella 3). Questo strumento di valutazione si basa sull'osservazione e l'interazione con il bambino e richiede meno di 2 minuti per essere completato. Un punteggio > 8 nel CAPD è indicativo di delirio. La tendenza nei punteggi di un singolo paziente è importante: l'aumento dei punteggi può essere usato come marker della gravità dell'ICANS.

Il trattamento di prima linea della neurotoxicità associata alla terapia con cellule CAR-T è una cura di supporto, che include anticonvulsivanti profilattici come il levetiracetam per 30-60 giorni dopo la somministrazione di cellule CAR-T e imaging radiografico e puntura lombare per escludere altre cause di disfunzione neurologica (Laetsch 2021; Hucks 2019) (Tabella 4). I pazienti devono essere monitorati due volte la settimana per il primo mese in ambulatorio o quotidianamente se ricoverati in ospedale.

Tabella 4. Raccomandazioni per la gestione dell'ICANS in pazienti pediatrici

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<ul style="list-style-type: none">-Terapia di supporto con precauzioni per l'aspirazione e idratazione per via endovenosa-Sospendere l'assunzione orale di cibo, medicine, liquidi; valutare la capacità di deglutizione-Sostituire i farmaci orali e/o nutrizione con la flebo se la deglutizione è compromessa-Evitare i farmaci che causano depressione del sistema nervoso centrale-Basse dosi di lorazepam (0,05 mg/kg) EV ogni 8 ore o alopéridolo (0,05 mg/kg) EV ogni 6 ore con accurato monitoraggio-Consultazione neurologica-Esame del fondo oculare per la valutazione del papilledema-RM dell'encefalo con/ senza contrasto e puntura lombare diagnostica-EEG-Considerare la terapia anti-IL-6 se ICANS associata a CRS	<ul style="list-style-type: none">-Terapia di supporto/ valutazione neurologica-Somministrazione anti-IL-6 se associata a CRS-Desametasone 0,5 mg/kg EV ogni 6 ore o metilprednisolone 1-2 mg/kg al giorno se non associata a CRS-Considerare il trasferimento in UTI pediatrica	<ul style="list-style-type: none">-Terapia di supporto/ valutazione neurologica-Trasferimento in UTI pediatrica-Somministrazione anti-IL-6 se associata a CRS-Desametasone 0,5 mg/kg EV ogni 6 ore, aumentare a 20 mg EV ogni 6 ore se necessario o metilprednisolone 1-2 mg/kg al giorno suddivisi in 6-12 ore per 24 ore in caso di peggioramento dei sintomi, se non associata a CRS-Continuare il trattamento con corticosteroidi fino al miglioramento al grado 1, poi diminuire o interrompere-Considerare la possibilità di ripetere l'imaging neurologico (TC o RM)	<ul style="list-style-type: none">-Terapia di supporto/ valutazione neurologica-Monitoraggio in UTI pediatrica; considerare la ventilazione meccanica-Valutazione neurochirurgica-Considerare la possibilità di ripetere le scansioni TC-Richiedere frequentemente esami ematochimici, adeguare la terapia farmacologica e somministrare l'osmoterapia per prevenire l'edema cerebrale di rebound, l'insufficienza renale, l'ipovolemia e/o l'ipotensione e le anomalie elettrolitiche-Terapia anti IL-6-Considerare i corticosteroidi ad alte dosi-Proseguire il trattamento con corticosteroidi fino al miglioramento al grado 1, poi diminuire-Somministrare un trattamento adeguato ai pazienti con stato epilettico convulsivo

La classificazione della neurotoxicità deve includere l'anamnesi del paziente, l'esame fisico e la valutazione Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) eseguita almeno due volte al giorno e quando si osserva un cambiamento delle condizioni cliniche. SNC, sistema nervoso centrale; CRS, sindrome da rilascio di citochine; TC, tomografia computerizzata; EEG, elettroencefalogramma; h, ore; ICANS, sindrome da neurotoxicità associata alle cellule effettive immunitarie; RMI, risonanza magnetica per immagini; EV, endovenosa; UTI pediatrica, unità di terapia intensiva pediatrica. Adattato da: Mahadeo 2019

Sequele psicosociali del trattamento con cellule CAR-T e qualità della vita

La diagnosi di una malattia potenzialmente letale può essere molto angosciante per i bambini e le loro famiglie, sconvolgendo la vita e la routine familiare e comportando trattamenti lunghi, ricoveri in ospedale e incertezza sul futuro. La valutazione della qualità della vita (QoL) è un'importante misura di esito nei bambini con tumore non solo nel lungo termine ma anche durante i cicli di trattamento (Savage 2009), e sta assumendo sempre maggior importanza nella valutazione di nuove terapie oncologiche (Laetsch 2019). In una componente dello studio ELIANA, i ricercatori hanno valutato l'impatto di tis-a-cel sulla QoL riportata dal paziente in 58 soggetti di età compresa tra 8 e 23 anni (Laetsch 2019). I risultati hanno evidenziato rapidi miglioramenti sotto numerosi aspetti della QoL riportata dal paziente, a partire dal 28° giorno e con persistenza a 6, 9 e 12 mesi. Questi miglioramenti sono avvenuti soprattutto per la funzione fisica, anche se solo il 50% dei pazienti ha raggiunto il punteggio medio normativo della funzione fisica a 12 mesi. Un certo ritardo nel miglioramento della QoL è stato riscontrato nei pazienti che avevano CRS grave o neurotoxicità, ma un miglioramento significativo era evidente in questi pazienti entro 3 e 6 mesi. Questo lasso di tempo di miglioramento della QoL era più breve di quello sperimentato con la terapia tradizionale per la LLA recidivata/refrattaria, che può includere mesi di chemioterapia seguita da HSCT e il potenziale di GvHD e altre tossicità potenzialmente letali.

L'analisi dello studio di follow-up ELIANA ha confrontato le valutazioni della qualità della vita al basale e almeno una visita post-basale. I risultati hanno indicato un miglioramento significativo della qualità della vita correlata alla salute, iniziato già 3 mesi dopo l'infusione e continuato a migliorare nei 36 mesi successivi (Laetsch 2022).

Steineck (2024) ha valutato le esigenze di cure di supporto durante la terapia CAR-T dal punto di vista dei bambini e dei genitori. La maggior parte delle famiglie ha osservato che la decisione di procedere con la terapia con cellule CAR-T era stata chiara, i sintomi erano tollerabili e le difficoltà incontrate erano dovute principalmente al peso emotivo e finanziario del trasferimento e all'imprevedibilità di una terapia innovativa. Le famiglie che perseguono terapie innovative contro il cancro sono a rischio di distress dovuto al processo decisionale, ai sintomi e all'incertezza. Le pratiche di assistenza di supporto che riducono al minimo l'impatto di questi fattori di rischio e sostengono la speranza, la fiducia e l'autoefficacia offrono opportunità per migliorare l'assistenza clinica e la qualità della vita dei pazienti e dei genitori.

Complicanze a più lungo termine

Esistono pochi dati sul follow-up a lungo termine dei pazienti pediatrici sottoposti a terapia con cellule CAR-T. Una delle cause di questa mancanza di dati è l'alto tasso di recidiva relativamente precoce in questa popolazione. I pazienti che ottengono la remissione con la terapia CAR-T ricevono quindi un trattamento aggiuntivo, compreso l'HSCT. Uno studio a lungo termine che ha seguito i pazienti per 4,8 anni ha riportato una sopravvivenza globale di 10,5 mesi, e i pazienti che hanno ottenuto una risposta completa sono stati sottoposti a un HSCT allo consolidativo, mentre quelli che non l'hanno ottenuta hanno avuto una recidiva (Shah 2021).

Alcuni studi di follow-up a lungo termine hanno esaminato potenziali eventi avversi tardivi, tra cui neoplasie secondarie, fertilità, complicanze da aplasia prolungata delle cellule B e sequele croniche di neurotoxicità. Uno studio ha valutato retrospettivamente i risultati con un follow-up mediano di 6,7 anni. In questa coorte, 2 pazienti hanno sviluppato un nuovo tumore primario (tiroide papillare e colangiocarcinoma), 4 un nuovo disturbo neurologico (tra cui difficoltà di concentrazione/attenzione, memoria e risoluzione dei problemi), 1 un'infezione significativa e 17 altre malattie (ad es. tumori non maligni, endocrinopatie, malattia da trapianto contro l'ospite cronica) (Yates 2025). Sebbene il campione dello studio fosse ridotto, tali tossicità non sembrano essere superiori a quelle riscontrate nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto senza previa terapia con cellule CAR-T.

In base a un sondaggio globale a cui hanno contribuito 22 esperti di terapia cellulare pediatrica, non sono stati segnalati casi di neoplasie post-CAR-T, compresa la mutagenesi inserzionale, nel contesto della LLA-B pediatrica e, se esiste un rischio di neoplasia secondaria delle cellule T, l'incidenza è probabilmente molto bassa (Lamble 2024). Questi autori raccomandano che, sebbene le neoplasie secondarie indotte da CAR non siano emerse come una sfida importante per i bambini e i pazienti AYA

Riquadro 1. Effetti tardivi comuni del trattamento del cancro pediatrico

- Cardiopolmonari (anomalie cardiache, funzione polmonare ridotta)
- Muscoloscheletrici (scoliosi, asimmetria ossea o dei tessuti molli)
- Morbilità ossea (fratture, deformità vertebrale)
- Dentali (radici corte, perdita di denti)
- Occhi (cataratta)
- Nefrologici (nefropatia, ipertensione)
- Endocrini (ritardo della crescita, ipofunzione tiroidea, sterilità)
- Neurocognitivi (difficoltà di apprendimento, perdita della memoria)
- Psicologici (depressione, stress post-traumatico)

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

nel primo decennio di utilizzo del CAR, data la gravità di questo rischio, il monitoraggio continuo e la sorveglianza longitudinale dovrebbero rimanere uno standard clinico.

La gestione degli effetti on-target off-tumor deve essere ben coordinata tra i centri di trattamento e quelli invianti se il paziente fa ritorno presso le strutture locali dopo il trattamento con cellule CAR-T. I pazienti devono essere monitorati, di solito ogni mese per i primi 6-12 mesi, per la malattia minima residua (MRD) e la persistenza delle cellule CAR-T infuse. Poiché attualmente non esiste un metodo approvato per monitorare direttamente la persistenza delle cellule CAR-T, si usa come surrogato l'aplasia delle cellule B, un effetto on-target delle cellule CAR-T (Laetsch 2021). Una perdita dell'aplasia delle cellule B prima dei 6 mesi successivi all'infusione di cellule CAR-T è molto probabilmente un segno di aumentato rischio di recidiva.

del tempo dalla diagnosi del cancro. Entro i 50 anni, ad esempio, l'incidenza cumulativa di una condizione di salute auto-riferita grave, invalidante, potenzialmente letale o letale era del 53,6% tra i sopravvissuti al cancro infantile vs il 19,8% di un gruppo di controllo di fratelli e sorelle (Armstrong 2014).

Anche se i progressi del trattamento hanno migliorato la sopravvivenza globale, il carico della morbilità tardiva rimane alto per i pazienti pediatrici con LLA (Mulrooney 2019). La prevalenza degli effetti tardivi del trattamento oncologico aumenta con il passare del tempo dalla diagnosi (Tabella 6). Tra gli adulti che sono stati trattati per qualsiasi tipo di tumore durante l'infanzia, gli effetti tardivi contribuiscono a un elevato carico di morbilità, tra cui:

Tabella 6. Risultati del follow-up a lungo termine di pazienti pediatrici affetti da cancro

Studio	N	Reperti
Età mediana alla diagnosi: 5 anni Tempo mediano dalla diagnosi: 30 anni (Mulrooney 2019)	980	Carenza dell'ormone della crescita significativamente più marcata, ipogonadismo e neuropatia; condizioni di salute 1-4 di grado 5,4; condizioni di salute 2-4 di grado 3,2 (disturbi muscolo-scheletrici ed endocrini)
Età mediana alla diagnosi: 21 anni Tempo mediano dalla diagnosi all'ultimo follow-up: 8,2 anni (Muffy 2020)	1069	Alta incidenza di malattie endocrine (28,7%) e cardiache (17%); necrosi avascolare (9,6%), malattie epatiche (6,5%), malattie respiratorie (6,2%), convulsioni e/o ictus (4,3%), malattie renali (3,1%), seconde neoplasie (1,4%) a 10 anni

Oltre allo screening basato sul rischio di effetti clinici tardivi, occorre valutare gli attuali comportamenti relativi alla salute, incoraggiando i pazienti ad adottare comportamenti che la favoriscano. Gli sforzi educativi focalizzati su stili di vita sani includono:

- Evitare il fumo, l'uso eccessivo di alcol e di droghe illegali
- Promozione di abitudini alimentari sane e di uno stile di vita attivo

Effetti tardivi del trattamento oncologico nei pazienti pediatrici

Mentre molti sopravvissuti al tumore pediatrico stanno bene e hanno pochi, se non nessuno, problemi medici legati alla loro terapia antitumorale, alcuni sopravvissuti sperimenteranno gli effetti collaterali del loro trattamento in una fase successiva della loro vita (Riquadro 1). Infatti, dal 60% a oltre il 90% degli adulti trattati per il cancro durante l'infanzia sviluppano una o più condizioni di salute croniche e dal 20% all'80% sperimentano complicanze gravi o potenzialmente letali in età adulta (NCib 2021). La prevalenza degli effetti tardivi aumenta con il passare

- dal 60% a oltre il 90% dei sopravvissuti sviluppa una o più patologie croniche.
- dal 20% all'80% dei sopravvissuti manifesta complicanze gravi o potenzialmente letali durante l'età adulta.
- L'accumulo di morbilità è accelerato nei giovani adulti sopravvissuti al cancro infantile rispetto ai loro fratelli e alla popolazione generale. L'accumulo di malattie croniche predice il rischio di mortalità precoce (Ebenshade 2023).

Usando le interviste, gli autori hanno scoperto che i temi dominanti dei sopravvissuti ruotano intorno al successo dell'adattamento alla vita con effetti tardivi, un cambiamento nella percezione della propria salute insieme a una maggiore consapevolezza del corpo, impatti duraturi sulle relazioni tra pari, contrasti tra le percezioni proprie e quelle dell'ambiente circostante dell'identità di sopravvivenza e un bisogno insoddisfatto di elaborare questi problemi (Andres-Jensen 2020).

Aspetti finanziari del trattamento con cellule CAR-T

Whittington e colleghi (2018) hanno eseguito una stima della sopravvivenza a lungo termine e del valore di tisa-cel per i pazienti pediatrici con LLA-B. Gli autori hanno confrontato tisa-cel a clofarabina in termini di anni di vita guadagnati, anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità e costi incremental per anno di vita, tenendo in considerazione i costi aggiuntivi come il margine di profitto dell'ospedale, la preparazione, la somministrazione e il trattamento degli eventi avversi per entrambi gli agenti. La loro analisi suggerisce che con tisa-cel si ottengono benefici clinici in termini di sopravvivenza globale e aggiustata per la qualità rispetto a clofarabina e che il prezzo di tisa-cel sembra essere in linea con i benefici osservati in una prospettiva di durata della vita del paziente. In una analoga analisi costo-efficacia si è concluso che il tisa-cel rappresenta un valore ragionevole se può mantenere in remissione una parte sostanziale dei pazienti senza trapianto. Se tutti i pazienti richiedono il trapianto per rimanere in remissione, non sarà economicamente vantaggioso a soglie accettabili (Lin 2018).

Prospettive future

La recidiva della malattia è un problema significativo nei pazienti pediatrici ed è correlata al fatto che le cellule LLA non esprimono più il CD19, fenomeno noto come perdita o fuga antigenica, oppure alla non persistenza delle cellule CAR-T e alle recidive del CD19. Nei bambini e negli adolescenti con LLA avanzata, è in corso la valutazione di prodotti CAR-T che prendono di mira sia la proteina CD19 che la proteina CD22, spesso sovraespressa dalle cellule LLA, al fine di migliorare i risultati clinici e superare la resistenza al trattamento e la fuga antigenica (Martinez-Gamboa 2025). La sfida rimane nei pazienti che non rispondono alle cellule CAR-T (20%) o che presentano recidive, che rappresentano circa il 40-50% dei pazienti e si verificano entro i primi 2 anni dopo l'infusione, confermando il divario tra la risposta precoce e la sopravvivenza a lungo termine (Dourthe 2025).

Il foglietto illustrativo di tisa-cel riporta un ampio intervallo di dosaggi e varie dosi sono state studiate in contesti reali. Un'analisi della dose cellulare ha dimostrato che dosi più elevate di tisa-cel non erano associate a una maggiore tossicità, ma garantivano un miglioramento della sopravvivenza globale, della sopravvivenza libera da eventi e da recidiva (Stefanski 2023). Un altro ambito di ricerca è l'uso di strategie allogeniche e altre strategie standardizzate della terapia con cellule CAR-T per evitare la contaminazione con cellule tumorali e migliorare la qualità delle cellule T raccolte. Tuttavia, questa strategia

comporta il rischio di malattia del trapianto contro l'ospite e rigetto immunitario.

I prodotti CAR-T sono stati studiati in altre neoplasie ematologiche nei bambini e negli adolescenti e giovani adulti. L'esperienza reale, ad esempio, mostra un beneficio di tisa-cel nei linfomi a cellule B nei pazienti pediatrici. Un'analisi retrospettiva ha rivelato esiti positivi in questi pazienti per i quali esistono poche altre opzioni terapeutiche. Il tasso di risposta globale è stato osservato in 10 pazienti e 7 hanno avuto una risposta completa. La maggior parte dei pazienti ha avuto CRS, solo 2 (15%) con CRS di grado 3 e un paziente ha manifestato neurotoxicità di grado 3. Gli autori concludono che tisa-cel può essere sicuro ed efficace nei bambini e negli adolescenti con linfoma a cellule B recidivante/refrattario (Bender 2024).

I ricercatori stanno anche lavorando allo sviluppo di nuove terapie che riprogrammano le cellule del sistema immunitario di un paziente per uccidere altri tipi di cancro oltre a quelli ematologici. Finora, i tumori solidi hanno in genere mostrato resistenza alle cellule CAR-T. Per i pazienti con sarcoma sinoviale non resecabile, metastatico o ricorrente - una rara forma di cancro dei tessuti molli - gli studi clinici stanno testando un tipo diverso di cellule T ingegnerizzate, denominate cellule T ingegnerizzate con il recettore delle cellule T (TCR). Sono in fase di sviluppo cellule CAR-T per un altro tumore pediatrico, il neuroblastoma. Si sta inoltre analizzando la possibilità che i tumori solidi rispondano alle terapie CAR-T se combinate con un altro agente destinato a potenziare la funzione delle cellule T.

Diversi fattori rappresentano attualmente delle sfide per lo sviluppo dei prodotti CAR-T pediatrici, tra cui la complessa logistica di produzione, l'accesso limitato ai centri clinici, i criteri di ammissibilità restrittivi e i vincoli finanziari (Martinez-Gamboa 2025). Gli studi clinici su bambini e adolescenti e giovani adulti devono affrontare sfide relative all'arruolamento dei pazienti, alla progettazione degli studi e al finanziamento. Affrontando questi ostacoli, potrebbe diventare possibile far progredire la terapia con cellule CAR-T in oncologia pediatrica, migliorare i risultati e garantire un accesso equo a questi trattamenti innovativi (Martinez-Gamboa 2025).

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

Referenzen

- MD Anderson Cancer Center. IEC Therapy Toxicity Assessment and Management (also known as CARTOX) – Pediatric 2021. Disponibile qui: clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf (mdanderson.org). Accesso effettuato a maggio 2021
- Andres-Jensen L, Larsen HB, Johansen C, et al. Everyday life challenges among adolescent and young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: an in-depth qualitative study. *Psycho-Oncology* 2020; 29:1630-37
- Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al: Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1218-27
- Bender JD, Damodharan S, Capitini CM, et al. Real-world use of tisagenlecleucel in children and young adults with relapsed or refractory B-cell lymphomas. *Blood Advances* 2024; 8:4164-4168
- Ceppi F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. *Transfusion* 2018; 58:1414-1420
- Chessells JM, Veys P, Kempki H, et al. Long-term follow-up of recidivante childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:396-405
- Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA, et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult recidivante/refractory B-ALL. *Blood* 2019 Dec 26; 134(26): 2361-2368
- Das RK, Vernau L, Grupp SA, Barrett DM. Naïve T-cell deficits at diagnosis and after chemotherapy impair cell therapy potential in pediatric cancers. *Cancer Discov* 2019; 9:492-9
- Dourthe ME, Baruchel A. CAR T-cells for acute leukemias in children: current status, challenges, and future directions. *Cancer and Metastasis Reviews* 2025; 44:47
- Ebenshade AJ, Lu L, FDriedman DL, et al. Accumulation of chronic disease among survivors of childhood cancer predicts early mortality. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:3629-3641
- Galan-Gomez V., Gonzalez-Martinez B, Alonso-Saladrigues A, et al. Siltuximab for the treatment of early complications after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults. *Experimental Hematology & Oncology* 2025; 14:49
- Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR-T cell therapy: the pediatric and young adult experience with recidivante or refractory B-ALL. *Blood Cancer Journal* 2019; 9:10. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6>
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105:2524-2539
- Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 41:1664-1669
- Laetsch TW, Yanik GA, Boyer MW, Rheingold SR. An owner's manual for CD19 „CAR“-T cell therapy in managing pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2021; 50. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100848>
- Laetsch TW, Myewrs GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with recidivante or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1710-18
- Lamble AJ, Schultz LM, Nguyen K, et al. Risk of T-cell malignancy after CAR T-cell therapy in children, adolescents, and young adults. *Blood Advances* 2024; 8:3544-3548
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638
- Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in recidivante or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36:
- Mahadeo K M, Khazal S J, Abdel- Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019; 16:45-63
- Martinez-Gamboa DA, Hans R, Moreno-Cortes E, et al. CAR T-cell therapy landscape in pediatric, adolescent and young adult oncology – A comprehensive analysis of clinical trials. *Critical Review in Oncology/Hematology* 2025; 209:104648
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N*

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica

Engl J Med 2014; 371:1507-1517

Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2013; 45:290-294

Muffly L, Maguire FB, Li Q, et al. Late effects in survivors of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. JNCI Cancer Spectrum 2020; 4:pkaa025

Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. Lancet Haematol 2019; 6:e306-e316

National Cancer Institute (NCIa). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version 06/04/2021. Disponibile qui: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#_1205. Accesso effettuato ad agosto 2021

National Cancer Institute (NCIb). Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®)-Health Professional Version 08/05/2021. Disponibile qui: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-hp-pdq>. Accesso effettuato a giugno 2021

Savage E, Riordan AO, Hughes M. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia – A systematic review. Eur J Oncol Nurs 2009; 13:46-48

Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease burden impacts outcomes in pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia after commercial tisagenlecleucel: results from the Pediatric Real World CAR Consortium (PRWCC). Blood 2020; 136(suppl 1):14-15

Shah NN, Lee DW, Yates B, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with B-ALL. Journal of Clinical Oncology 2021; 39. <https://doi.org.eaccess.tum.edu/10.1200/JCO.20.02262>

Shalabi H, Wolters PL, Martin S, et al. Systematic evaluation of neurotoxicity in children and young adults undergoing CD22 chimeric antigen receptor-T cell therapy. J Immunother 2018; 41:350-358

Stefanski HE, Eaton A, Baggott C, et al. Higher doses of tisagenlecleucel are associated with improved outcomes: a report from the pediatric real-world CAR consortium. Blood Advances 2023; 7:541-548

Steineck A, Silbert S, Palm K, et al. Weathering the storm when the end of the road is near: A qualitative analysis of supportive care needs during CAR T-cell therapy in pediatrics. Pediatric Blood Cancer 2024; 71:e31092

Traube C, Silver G, Kearney J, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. Crit Care Med 2014; 42:656-663

Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term survival and value of chimeric antigen receptor T-cell therapy for pediatric patients with relapsed or refractory leukemia. JAMA Pediatr 2018; 172:1161-1168

Yates B, Hoang C, Little L, et al. Long-term follow up post CAR T-cell therapy in children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Transplantation and Cellular Therapy 2024; 30:S337-S352 (Abstract #463)

La terapia con cellule CAR-T

Glossario dei termini

Termine	Definizione
Antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA)	Molecola altamente polimorfica richiesta per la presentazione dell'antigene, codificata all'interno del complesso maggiore di istocompatibilità umano.
Antigenicità	La capacità di una molecola o di un antigene di indurre una risposta immunitaria, ovvero di essere riconosciuto da e di interagire con uno specifico anticorpo o recettore delle cellule T.
Autologo	Derivato dallo stesso individuo e perciò geneticamente identico all'ospite.
Cellule che presentano l'antigene (antigen-presenting cells, APC)	Un gruppo eterogeneo di cellule che mediano la risposta immunitaria cellulare elaborando e presentando gli antigeni per il riconoscimento da parte delle cellule T.
Cellule immunitarie effetttrici	Cellule che si sono differenziate in una forma capace di modulare o attuare una specifica risposta immunitaria.
Chemochine	Qualunque gruppo di citochine prodotte da varie cellule (come nei siti di infiammazione) che stimola la chemiotassi nei globuli bianchi (come i neutrofili e i linfociti T).
Complesso maggiore di istocompatibilità (major histocompatibility complex, MHC)	Le proteine che controllano le risposte immunitarie, codificate in un locus genetico che comprende una famiglia di geni altamente polimorfici.
Fattore di necrosi tumorale (tumor necrosis factor, TNF)	Proteina prodotta principalmente dai monociti e dai macrofagi, specialmente in risposta alle endotossine, che media l'infiammazione e induce la distruzione di alcune cellule tumorali e l'attivazione dei globuli bianchi.
Fattori stimolanti le colonie (colony stimulating factors, CSF)	Una qualsiasi delle diverse glicoproteine che promuovono la differenziazione delle cellule staminali, in particolare in granulociti e macrofagi nel sangue, e che stimolano la loro proliferazione in colonie nelle colture.
Genotossico	Che danneggia il materiale genetico.
Interferoni	Un'ampia gamma di sostanze proteiche antivirali prodotte dalle cellule che sono state invase da virus.
Interleuchina	Una serie di citochine secrete dai globuli bianchi del sistema immunitario. Le cellule effetttrici sono dotate di recettori di superficie per le varie interleuchine.
Macrofago	Qualunque cellula grande, mononucleare, altamente fagocitica derivata dai monociti, presente nelle pareti dei vasi sanguigni e nel tessuto connettivo; origina nel midollo osseo.
Neoantigeni (o antigeni tumorali)	Proteine antigeniche formate per vie metaboliche (ad esempio, il metabolismo dei farmaci).
On-target off-tumor	Si verifica quando le cellule CAR-T attaccano le cellule non tumorali (off-tumor) che esprimono l'antigene bersaglio (target). Ad esempio, le terapie con cellule CAR-T avari come bersaglio CD19, che si trova sulla superficie sia delle cellule normali, sia delle cellule cancerose.
Proto-oncogeni	Geni capaci di trasformarsi in geni che producono cellule cancerose (oncogeni).
Risposta clinica/ remissione completa	Importante indicatore della risposta al trattamento; spesso utilizzato nelle sperimentazioni cliniche per identificare e quantificare l'attività antitumorale dei nuovi agenti; ha un valore limitato nel predire la sopravvivenza.
Risposta completa (RC)	La scomparsa di tutti i segni di cancro in risposta al trattamento. Questo non significa sempre che il cancro è stato guarito. Viene anche chiamata remissione completa.
Sopravvivenza globale (overall survival, OS)	Il periodo di tempo, a partire dalla data di diagnosi della malattia o dalla data di inizio del trattamento, in cui i pazienti permangono in vita; utilizzata nelle sperimentazioni cliniche per misurare l'efficacia di un trattamento.
Sopravvivenza libera da malattia	Un concetto usato per descrivere il periodo di tempo che segue un trattamento efficace, in cui non vi sono segni e sintomi della malattia.
Sopravvivenza libera da progressione	Il tempo intercorrente dall'assegnazione casuale in una sperimentazione clinica alla progressione della malattia o alla morte per qualsiasi causa.
Tasso di risposta complessiva (overall response rate, ORR)	La percentuale di pazienti che presentano una risposta parziale o completa alla terapia; non include la malattia stabile ed è una misura diretta dell'attività tumoricida del farmaco.
Trasduzione virale	Il trasferimento di materiale genetico ad una cellula tramite un vettore virale.

Risorse

Risorse formative per pazienti e caregiver

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Effetti collaterali dell'immunoterapia: la terapia con cellule CAR-T	Guida breve per i pazienti sulle cellule CAR-T. Disponibile all'indirizzo: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nccnquickguide-immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf Linee guida per i pazienti sulle cellule CAR-T. Disponibili all'indirizzo: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf
Pediatria	Linee guida sul follow-up a lungo termine per pazienti pediatrici, adolescenti e giovani adulti sopravvissuti al cancro, Versione 5.0 (Ottobre 2018). Disponibili all'indirizzo: Children's Oncology Group (survivorshipguidelines.org)
Comunità di supporto per pazienti oncologici	Immunoterapia per il cancro: è adatta a te? https://www.cancersupportcommunity.org/car-t-cell-therapy?msclkid=6272f0722c3b1fc6f653924a436cf8b8
Centro oncologico Memorial Sloan Kettering	La terapia con cellule CAR-T: guida per pazienti adulti e caregiver https://www.mskcc.org/pdf/cancer-care/patient-education/car-cell-therapy-guide-adult-patients-caregivers

Risorse formative per professionisti sanitari

Formazione infermieristica	Introduzione all'immunoterapia: quello che il personale infermieristico deve sapere sulle terapie emergenti (myamericanurse.com)
Formazione rivolta al personale infermieristico	La terapia con cellule CAR-T: una panoramica per il personale infermieristico oncologico. https://www.medscape.org/sites/townhall/public/2018-nurse-cart#:~:text=Overview%20Chimeric%20antigen%20receptor%20%28CAR%29%20T-cell%20therapy%20is,therapy%20involves%20and%20its%20potential%20benefits%20and%20risks.
La terapia con cellule CAR-T in Europa	Il processo terapeutico con cellule CAR-T in Europa: Documento-guida dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA) https://journals.lww.com/hemasphere/Documents/EHA%20Guidance%20Document%20CAR-T%20Cell%20Therapy.pdf
National Cancer Institute	Cellule CAR-T: ingegnerizzare le cellule immunitarie dei pazienti per trattare il loro cancro https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells
National Comprehensive Cancer Network	La terapia con cellule CAR-T: progressi recenti e considerazioni per il futuro https://education.nccn.org/car-t
Organizzazioni professionali	European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Notes



Questo opuscolo è stato realizzato con il sostegno di Bristol Myers Squibb, Gilead Kite e Janssen-Cilag AG, una società del gruppo Johnson & Johnson



Data di preparazione: 11/2025.

Copyright® 2025

Il Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Tutti i diritti riservati