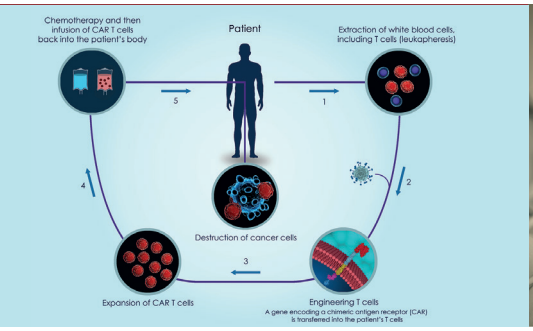
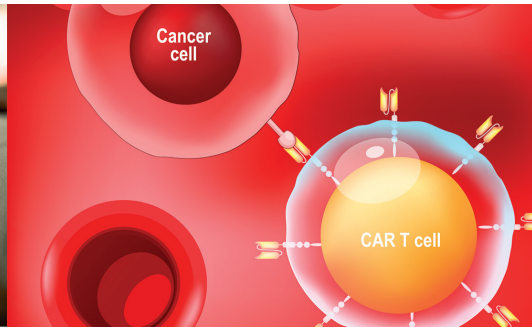
HNHCP

Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group





Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

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

Una risorsa per gli operatori sanitari

Caro collega,

È con grande piacere che presentiamo „Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) - CAR (Chimeric Antigen Receptor) T-cell therapies: a resource for healthcare professionals“.

Come in molte altre discipline, gli sviluppi in ematologia si susseguono a pieno ritmo.

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 lavorano nel campo dell'ematologia/oncologia, ematologi e patrocinatori dei diritti dei pazienti hanno collaborato allo sviluppo di questo programma dedicato a incentivare la conoscenza delle terapie con cellule CAR-T.

Questo programma presenta argomenti rilevanti per l'approccio del team multidisciplinare alla cura dei pazienti con terapie con cellule CAR-T e dei loro familiari. Infermieri, altri operatori di professioni sanitarie affini e organizzazioni di pazienti hanno un ruolo importante in questo processo e il gruppo è entusiasta di condividere con Lei le informazioni più attuali e le raccomandazioni aggiornate per affrontare la gestione unica a lungo termine delle esigenze dei pazienti.

Terapie con cellule CAR-T (Recettore Chimerico per l'Antigene): una risorsa per gli operatori sanitari è stata resa possibile grazie a una sovvenzione educazionale di Celgene/Bristol Myers Squibb Company, Janssen-Cilag AG, Novartis e Kite Gilead.

A nome dell'Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group e del gruppo accademico che hanno lavorato a questa iniziativa, ci auguriamo che il programma di apprendimento sulle cellule CAR-T sia utile per Lei nella cura dei pazienti trattati con cellule CAR-T.

Cordialmente,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

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

Corpo accademico::

Erik Aerts (Zurigo, Svizzera)

Tobias Benoit (Zurigo, Svizzera)

Nicole Crisp (Edmonton, Canada)

Rebecca Dring (Melbourne, Australia)

Barbara Huber (Würzburg, Germania)

Ulrich Jäger (Vienna, Austria)

Luminita Keating (Cambridge, Regno Unito)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublino, IRL)

Martina Spalt (Vienna, Austria)

Carol Krcmar (Germania)

Natacha Bolaños - Lymphoma Coalition

Lorna Warwick - Lymphoma Coalition

Il completamento puntuale di questo programma di apprendimento sul CAR T-cell therapies non sarebbe stato possibile senza il supporto editoriale di Carol Krcmar (scrittore in ambito medico).

CAR T-cell therapies learning program: A Resource for Healthcare Professionals è disponibile anche online all'indirizzo

www.hemcare.org

Data di redazione: 04.2022

Copyright© 2022, da HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati

Indice

Prefazione 3

Modulo I: Panoramica del sistema immunitario e introduzione al trasferimento cellulare adottivo 7

Modulo II: Processo della terapia con cellule CAR-T autologhe 19

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento di tumori ematologici 29

Modulo IV: Somministrazione della terapia con cellule CAR-T 39

Modulo V: Monitoraggio del follow-up e implicazioni psicosociali 55

Modulo VI: Terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica[1] 65

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.

I fatti in breve

- Attraverso l'immunità innata (nota anche come aspecifica, naturale o nativa) e adattativa (nota anche come acquisita), il sistema immunitario riconosce ed elimina gli agenti patogeni
- 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 adottivo (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 antigenici chimerici (CAR) comprendono tre componenti principali: quella extracellulare, che è responsabile del riconoscimento dell'antigene, il dominio transmembrana, che supporta principalmente la stabilità dei CAR, e il dominio di segnalazione intracellulare, che facilita la trasduzione del segnale per l'attivazione delle cellule T durante il riconoscimento dell'antigene
- Il CAR delle cellule CAR-T è un ibrido della regione di riconoscimento dell'antigene di un anticorpo combinato in grado di uccidere di una cellula T

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

I. Panoramica del sistema immunitario
- A. Sistema immunitario innato
- B. Sistema immunitario adattivo
  - 1. Immunità umorale e cellulare

II. Panoramica del trasferimento cellulare adottivo
- A. Meccanismo d'azione delle cellule T geneticamente modificate

III. Terapia con cellule CAR-T in ambito clinico

Riferimenti bibliografici

Panoramica del sistema immunitario

La funzione principale del sistema immunitario è difendere l'organismo dagli agenti patogeni. Attraverso la sorveglianza immunitaria, le molecole identificate come non self vengono eliminate. I target comprendono non solo cellule infettate da virus, batteri, parassiti o sostanze ambientali innocue, ma anche cellule danneggiate come quelle trasformate da tumori maligni (Sharpe 2015). Le sostanze riconosciute come non self dal sistema immunitario (antigeni) agiscono da stimolo per innescare la risposta immunitaria. Al contrario, quando una risposta immunitaria si attiva senza una minaccia reale o non si disattiva una volta passato il pericolo, sorgono problemi diversi, come reazioni allergiche e malattie autoimmuni.

All'interno del sistema immunitario si trovano due sottosistemi, strettamente collegati tra loro, che lavorano insieme per riconoscere ed eliminare gli agenti patogeni:

- immunità innata (nota anche come immunità aspecifica, naturale o nativa), che comprende elementi più primitivi del sistema immunitario tra cui macrofagi, cellule NK (Natural Killer) e cellule APC (cellule presentanti l'antigene, Antigen-Presenting Cell), e
- immunità adattativa (o immunità acquisita), che comprende le cellule B e T

Immunità innata

Il sistema immunitario innato è la prima linea di difesa contro gli agenti patogeni e si attiva naturalmente; non è indotto da un'infezione o da una vaccinazione, ma lavora per ridurre il carico di lavoro della risposta immunitaria adattativa. I meccanismi di difesa del sistema comprendono barriere fisiche e chimiche (cute, pH gastrico basso e processo di minzione), recettori deputati al riconoscimento di modelli (PRR) e citochine antivirali come gli interferoni (IFN). Il sistema immunitario innato si attiva immediatamente o entro poche ore dal rilevamento della presenza di un patogeno intruso e genera una risposta di difesa generale. La risposta immunitaria innata è un meccanismo di difesa indipendente dagli antigeni o aspecifico. L'ipotesi che l'infezione o la vaccinazione ripetuta non possa migliorare l'efficienza dell'immunità innata è recentemente cambiata, poiché le cellule immunitarie innate come le cellule mieloidi e le cellule NK possono anche adattarsi a precedenti incontri con agenti patogeni. Le caratteristiche adattative mostrate dal sistema immunitario innato sono state definite „immunità allenata". La ricerca futura in quest'area consentirà di comprendere meglio i meccanismi di difesa dell'ospite e la patogenesi delle malattie immunomediate e offrirà nuove prospettive per applicazioni cliniche nella vaccinazione così come nella prevenzione e nel trattamento delle malattie (Netea 2020).

La funzione primaria dell'immunità innata consiste nel reclutamento di cellule immunitarie nei siti di infezione e infiammazione, processo realizzato attraverso la produzione di citochine, piccole proteine coinvolte nella comunicazione tra cellule. Nell'immunità esistono diverse categorie di citochine importanti per la crescita, l'attivazione e la funzione delle cellule immunitarie (**Box 1**). Queste piccole molecole di segnalazione sono prodotte da molte cellule immunitarie diverse, come neutrofili, mastociti, macrofagi e cellule B e T. Le citochine si legano a recettori specifici su cellule immunitarie e non immunitarie e possono segnalare alla cellula di regolare la sua crescita o il suo comportamento. Quasi ogni organo del corpo contiene cellule con recettori di citochine.

La risposta immunitaria innata coinvolge un insieme di cellule che producono citochine/chemochine che partecipano alla fagocitosi, all'infiammazione e alla sintesi delle proteine di fase acuta.

Box 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
Chemochine: prodotte in sedi organiche specifiche o in un sito di infezione per attirare le cellule immunitarie. Diverse chemochine reclutano diverse cellule immunitarie nel sito dell'infezione
Fattore di necrosi tumorale (TNF): famiglia di citochine, che stimola la proliferazione e l'attivazione delle cellule immunitarie; fondamentale per attivare risposte infiammatorie

La produzione di citochine determina un rilascio di anticorpi e altre proteine e di glicoproteine che poi attivano il sistema del complemento, una cascata biochimica che svolge la funzione di identificare e rivestire (opsonizzare) gli antigeni estranei rendendoli suscettibili alla fagocitosi (Warrington 2011) (**Box 2**).

La protezione immunitaria innata coinvolge cellule di origine sia emopoietica che non emopoietica. Le cellule emopoietiche includono macrofagi, cellule dendritiche, mastociti, neutrofili, eosinofili, cellule natural killer (NK) e cellule natural killer T (Tabella 1, Figura 3) (Turvey 2010). Le cellule non emopoietiche comprendono le cellule epiteliali della pelle e del tratto respiratorio e gastrointestinale.

Box 2. Definizione e funzione del sistema del complemento

Il sistema del complemento fa parte del sistema immunitario innato. Come dice il nome stesso, questo sistema è complementare alla risposta anticorpale del sistema immunitario adattativo. È una cascata di proteine solubili e recettori e regolatori espressi sulla membrana, che opera nel plasma, nei tessuti, sulle superfici cellulari e all'interno delle cellule. È composto da più di 40 proteine; quelle solubili sono prodotte principalmente dal fegato. Il sistema del complemento ha molte funzioni: negli individui sani, predispone l'eliminazione immunologicamente silente delle cellule ospiti dopo la loro morte cellulare programmata; svolge un ruolo centrale nel processo infiammatorio e modula l'attività delle cellule T e B; il sistema del complemento contribuisce all'eliminazione dei complessi immunitari e degli agenti patogeni.
Fonte: Merle 2015

Immunità adattativa

L'immunità adattativa è una difesa acquisita contro agenti patogeni estranei. La prima esposizione a un antigene stimola una risposta primaria e le esposizioni successive stimolano una risposta secondaria più rapida e forte. Pertanto, l'immunità adattativa è definita da due importanti caratteristiche: specificità e memoria. La specificità si riferisce alla capacità del sistema immunitario adattativo di colpire agenti patogeni specifici e la memoria si riferisce alla sua capacità di rispondere rapidamente agli agenti patogeni cui è stato esposto in precedenza. Le funzioni principali del sistema immunitario adattativo sono:

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

L'immunità specifica adattativa determina l'attivazione delle cellule T e B. Anche se entrambi i tipi di cellule nascono da un percorso comune di differenziazione delle cellule staminali emopoietiche, i loro siti di maturazione e i loro ruoli nell'immunità adattativa sono diversi.

Le cellule B si sviluppano da cellule staminali emopoietiche nel midollo osseo e sono responsabili della produzione di glicoproteine chiamate anticorpi o immunoglobuline. Gli anticorpi partecipano alla difesa dell'organismo contro agenti patogeni e tossine nell'ambiente extracellulare. I meccanismi di immunità specifica adattativa che coinvolgono le cellule B e la produzione di anticorpi sono definiti immunità umorale.

Le cellule T maturano nel timo. Svolgono un ruolo nelle risposte immunitarie sia innate che adattative e sono inoltre responsabili della distruzione di cellule infettate da patogeni intracellulari. Il meccanismo di individuazione e distruzione dei patogeni intracellulari da parte delle cellule T è chiamato immunità cellulo-mediata o immunità cellulare.

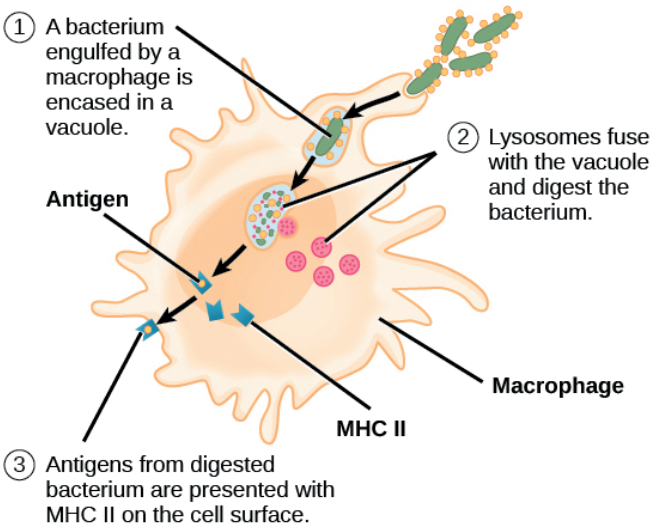


Figura 1. Una APC, ad es. un macrofago, ingloba e digerisce un batterio estraneo. Un antigene del batterio viene presentato sulla superficie cellulare insieme a una molecola MHC II. I linfociti della risposta immunitaria adattativa interagiscono con le molecole MHC II incorporate nell'antigene per la maturazione in cellule immunitarie funzionali.

L'attivazione della difesa immunitaria adattativa è innescata da strutture molecolari specifiche del patogeno chiamate antigeni, che sono uniche per un patogeno specifico. Se da un lato gli antigeni svolgono un ruolo nella produzione di anticorpi, dall'altro sono essenziali per stimolare l'immunità cellulare e per questo motivo a volte vengono chiamati immunogeni.

Gli anticorpi, noti anche come immunoglobuline, sono glicoproteine presenti sia nel sangue che nei fluidi tissutali. Esistono 5 classi di anticorpi: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Ognuno di questi anticorpi differisce per dimensioni, disposizione, ubicazione nell'organismo e funzione. Le funzioni includono la neutralizzazione degli agenti patogeni, l'opsonizzazione per fagocitosi, l'agglutinazione, l'attivazione del complemento e la citotossicità cellulo-mediata dipendente da anticorpi. Per la maggior parte di queste funzioni, gli anticorpi forniscono anche un importante collegamento tra l'immunità specifica adattativa e l'immunità innata aspecifica. Gli anticorpi attivano inoltre la cascata del complemento, una componente importante della risposta innata, e potenziano l'uccisione di agenti patogeni troppo grandi per essere fagocitati attraverso una funzione nota come citotossicità cellulo-mediata dipendente da anticorpi.

Le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) sono espresse sulla superficie delle cellule sane identificandole come normali e „self" alle cellule natural killer. Le molecole MHC svolgono inoltre un ruolo nella

presentazione di antigeni estranei, che rappresenta una fase fondamentale nell'attivazione delle cellule T. I geni MHC sono anche chiamati geni dell'antigene leucocitario umano (HLA).

Esistono due tipi di MHC: MHC di classe I e MHC di classe II.

- Le molecole MHC di classe I sono espresse da quasi tutte le cellule nucleate dell'organismo tranne i globuli rossi, che mancano di un nucleo e non esprimono molecole MHC sulla loro superficie; esse presentano autoantigeni normali e patogeni anormali o non self alle cellule T effettrici coinvolte nell'immunità cellulare
- Le molecole MHC di classe II sono presenti solo su macrofagi, cellule dendritiche e cellule B; presentano antigeni patogeni anormali/non self per attivare le cellule T helper (note anche come cellule T CD4+)

Nel trapianto di organi, le proteine MHC tra donatore e ricevente corrispondono per ridurre il rischio di rigetto.

Tutte le cellule nucleate hanno meccanismi per elaborare e presentare antigeni in associazione con le molecole MHC. La presentazione di antigeni aiuta il sistema immunitario a identificare la cellula come normale e sana o infettata da un patogeno intracellulare. Tuttavia, solo i macrofagi, le cellule dendritiche e le cellule B possono presentare antigeni specificamente allo scopo di attivare le cellule T e per questo motivo tali cellule sono note come cellule presentanti l'antigene (APC). Mentre i macrofagi e le cellule dendritiche fagocitano gli agenti patogeni, le cellule B svolgono un ruolo nella produzione e secrezione di anticorpi. Un'altra differenza è che i linfociti B interagiscono con gli agenti patogeni estranei usando l'immunoglobulina specifica per l'antigene come recettore. Dopo che il recettore dell'immunoglobulina si è legato a un antigene, la cellula B internalizza l'antigene per endocitosi prima di elaborare e presentare l'antigene alle cellule T.

Immunità umorale e cellulare

Esistono due tipi di risposte immunitarie adattative: la risposta immunitaria cellulo-mediata, che è attivata dalle cellule T, e la risposta immunitaria umorale, che è controllata dalle cellule B e dagli anticorpi prodotti dalle plasmacellule derivate dalle cellule B. L'attività primaria dell'immunità umorale consiste nel combattere gli agenti patogeni negli spazi extracellulari; gli agenti patogeni che penetrano nelle cellule dell'ospite sono ampiamente protetti dalle difese umorali mediate da anticorpi. Al contrario, l'immunità cellulare ha come obiettivo l'eliminazione degli agenti patogeni intracellulari tramite le azioni delle cellule T.

Le cellule T sono coinvolte nell'immunità innata e adattativa. Come detto in precedenza, le cellule T (timociti) maturano nel timo. Nella prima fase della selezione timica, che avviene nel timo, le cellule T si sviluppano in recettori funzionali delle cellule T (TCR), un processo che richiede le APC per l'attivazione. Le cellule con TCR funzionante in modo improprio vengono eliminate. Nelle fasi successive, le cellule che non possono interagire in modo appropriato con le molecole MHC vengono distrutte. Quelle che possono interagire con le molecole MHC proseguono il processo di maturazione. Nell'ultima fase, ai timociti auto-reattivi (cellule T con un potenziale attacco alle cellule self sane) viene impedito di raggiungere il flusso sanguigno.

Le cellule T sono classificate in tre classi: cellule T helper, cellule T regolatrici e cellule T citotossiche in base alla loro espressione di certe molecole di superficie, al loro modo di attivazione e ai loro ruoli funzionali nell'immunità adattativa (**Tabella 1**). Tutti i linfociti T producono molecole di cluster di differenziazione (CD), che sono glicoproteine della superficie cellulare che identificano e distinguono i vari tipi di globuli bianchi. I linfociti T possono produrre diverse molecole CD, di cui CD4 e CD8 sono le due più importanti. Le cellule T helper e le cellule T regolatrici sono caratterizzate dall'espressione di CD4 sulla loro superficie e le cellule T citotossiche sono caratterizzate dall'espressione di CD8 (**Tabella 1**).

Le cellule T sono anche classificate in base alle specifiche molecole MHC e alle APC con cui interagiscono per l'attivazione. Le cellule T helper e le cellule T regolatrici sono attivate solo da APC che presentano antigeni associati a MHC II. Al contrario, le cellule T citotossiche riconoscono antigeni presentati in associazione con MHC I da APC o da cellule nucleate infettate da un patogeno intracellulare (**Tabella 1**).

Poiché il legame del TCR all'MHC contenente il peptide dell'antigene è piuttosto instabile e spesso insufficiente per indurre una risposta immunitaria adattativa, spesso è necessaria l'attivazione tramite un co-recettore. Il co-recettore CD4+ è espresso dalle cellule T helper e il co-recettore CD8+ dalle cellule T citotossiche (**Figura 2**). Anche se la maggior parte delle cellule T esprime CD4+ o CD8+, alcune li esprimono entrambi e una parte non ne esprime alcuno dei due. Una volta attivata, la cellula T secerne citochine, che a loro volta stimolano le cellule T a differenziarsi in cellule T citotossiche o cellule T helper.

Analogamente alle cellule T, le cellule B possiedono recettori specifici per l'antigene (recettori delle cellule B [BCR]), che sono forme di Ig (immunoglobulina o anticorpo) legate alla membrana con diverse specificità. Anche se dipendono dalle cellule T per un funzionamento ottimale, le cellule B possono essere attivate senza l'aiuto delle cellule T. Gli antigeni estranei, come virus e batteri, attivano la proliferazione e la differenziazione delle cellule B in plasmacellule che secernono anticorpi. Le cellule B aiutano anche per quanto riguarda attivazione, anergia (inattivazione della risposta delle cellule T dopo l'incontro

con un antigene), differenziazione ed espansione delle cellule T (Noonan 2015). Le cellule B hanno un ruolo positivo nel priming delle cellule T CD4+ adattive, ma non delle cellule T CD8+.

Le cellule B attivate producono citochine proinfiammatorie, come IL-1 e IL-6, e il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi e il fattore di necrosi tumorale (TNF). Le cellule T e altre cellule, come quelle dendritiche, mediano la produzione di anticorpi da parte delle plasmacellule sviluppate dalle cellule B.

Le cellule T e B si differenziano in un aspetto fondamentale: mentre le cellule T legano antigeni che sono stati digeriti e incorporati in molecole MHC dalle APC, le cellule B funzionano come APC che legano antigeni intatti che non sono stati processati. Sebbene sia i linfociti T che i linfociti B reagiscano con molecole chiamate „antigeni", ognuno reagisce a diversi tipi di molecole. Le cellule B devono legare antigeni intatti perché secernono anticorpi che devono riconoscere l'agente patogeno direttamente invece che residui digeriti dell'agente patogeno (**Figura 4**).

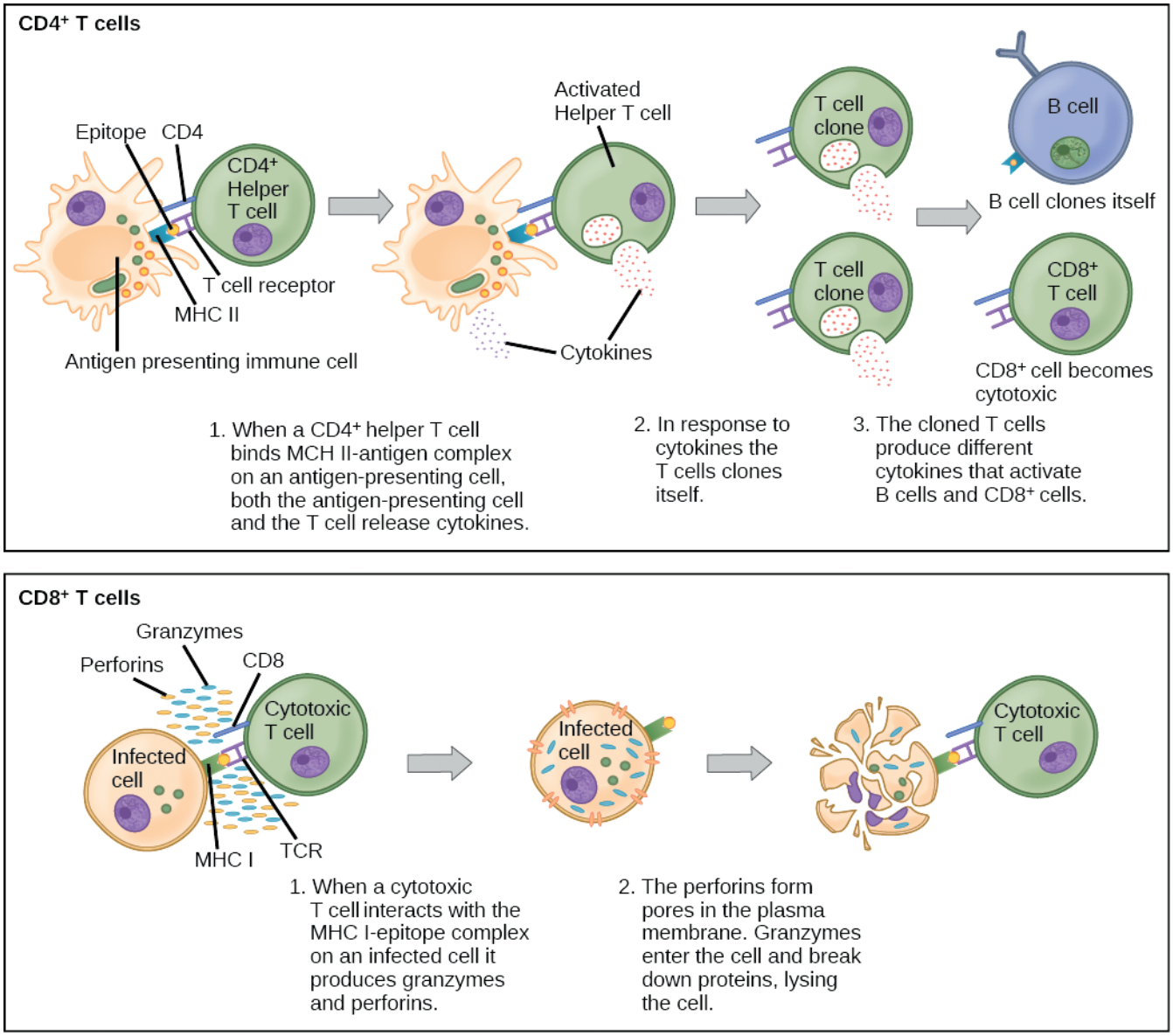


Figura 2. Le cellule T CD4+ naïve ingaggiano le molecole MHC II sulle cellule presentanti l'antigene (APC) e si attivano. I cloni della cellula T helper attivata, a loro volta, attivano le cellule B e le cellule T CD8+, che diventano cellule T citotossiche. Le cellule T citotossiche uccidono le cellule infette.

Tabella 1. Panoramica delle caratteristiche delle cellule del sistema immunitario

Tipo di cellula	Origine	Funzione
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 secernono 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	Suddivise in cellule T helper (CD +4) e citotossiche; le cellule T helper rilasciano citochine per stimolare la difesa contro un antigene specifico; le cellule T citotossiche hanno recettori TCR sulle superfici che uccidono le cellule virali quando il recettore corrisponde all'antigene virale
Cellula T CD4+ (cellula T helper)	Componente del sistema immunitario adattativo	Incrementano le funzioni di uccisione degli agenti patogeni dei macrofagi e delle cellule NK; attivate da APC che presentano antigeni associati a MHC II; svolgono un ruolo importante nell'induzione e nel modellamento della risposta immunitaria umorale e cellulare
Cellula T CD4+ (cellula T regolatrice)	Componente del sistema immunitario adattativo	Prevengono risposte immunitarie potenzialmente dannose; proteggono da malattie autoimmuni; attivate da APC che presentano antigeni associati a MHC II
Cellula T CD8+ (cellula T citotossica o killer)	Componente del sistema immunitario adattativo	La maggior parte delle cellule CD+8 esprimono TCR che riconoscono un antigene specifico; attivata da APC o cellule nucleate infette che presentano antigeni associati a MHC I. Affinché i TCR si leghino alla molecola MHCI, questa deve essere accompagnata da una glicoproteina chiamata CD8
Cellula T γδ (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

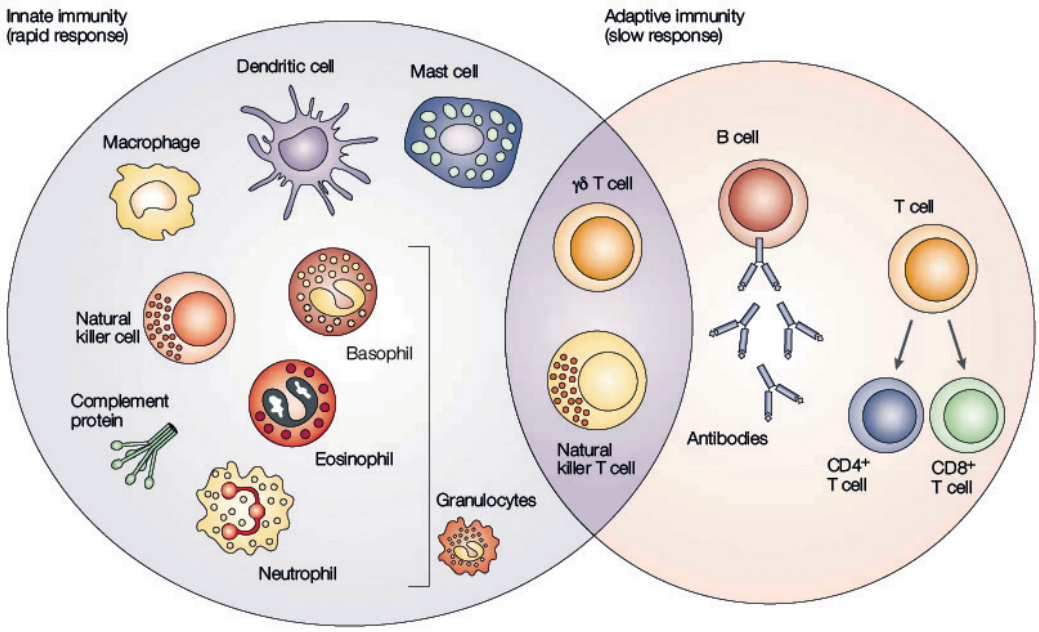


Figura 3. Cellule del sistema immunitario innato e adattativo. Tutte le cellule del sistema immunitario derivano da una cellula staminale multipotente nel midollo osseo. Il sistema immunitario innato è composto da un insieme diversificato di cellule e da numerosi fattori e proteine solubili. Il sistema adattativo è costituito da anticorpi, cellule B e cellule CD4+ e CD8+, che permettono una risposta altamente specifica contro un particolare attacco. Fonte: Sharpe 2015; Dranoff 2004

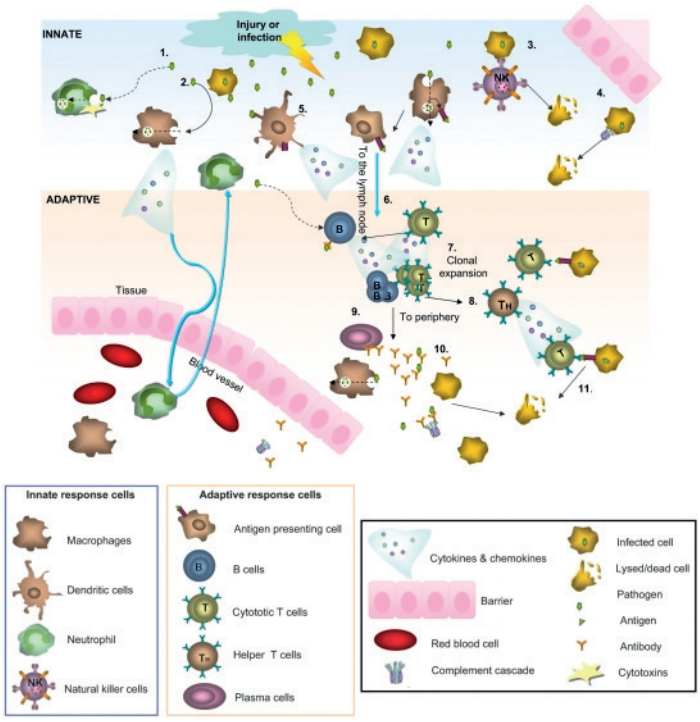


Figura 4. Schema delle attività del sistema immunitario innato e adattativo dopo lesioni o infezioni. Il sistema immunitario innato fornisce una risposta immediata ad attacchi esterni, di solito nell'arco di minuti od ore (Fasi 1-5). 1. I neutrofili inglobano l'agente patogeno e lo distruggono mediante il rilascio di tossine antimicrobiche. 2. I macrofagi fagocitano 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 MHCI (complesso maggiore di istocompatibilità di classe I). 4. I batteri possono anche essere riconosciuti dal sistema del complemento, con conseguente loro lisi. 5. Macrofagi 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 determina l'attivazione delle cellule B e T e la migrazione verso la periferia dove mediano 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 effettrici identiche. Le cellule T attivate migrano poi verso la periferia alla ricerca di cellule infette che presentano il complesso MHCI/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 secernere 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 γδ sono linfociti citotossici che si sovrappongono a entrambi i sistemi immunitari. Fonte: Garay 2010

Panoramica del trasferimento cellulare adottivo

Il trasferimento cellulare adottivo ([ACT], noto anche come terapia cellulare adottiva, immunoterapia cellulare adottiva o terapia di trasferimento di cellule T), è un'immunoterapia che sta acquisendo rapidamente notorietà e che prevede la raccolta e l'utilizzo delle cellule immunitarie adattative del paziente stesso per il trattamento del suo tumore. Esistono diversi tipi di ACT (**Box 3**), ma le cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR) sono state sviluppate nel modo più ampio e attualmente sono le più promettenti per il trattamento dei tumori. 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 re-ingegnerizzate per sfruttare il potere dei meccanismi di difesa esistenti nell'organismo per combattere il tumore.

Box 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

Meccanismo di azione delle cellule T geneticamente modificate

I CAR comprendono tre componenti principali: il dominio extracellulare, che è responsabile del riconoscimento dell'antigene, il dominio transmembrana, che supporta principalmente la stabilità dei CAR, e il dominio di segnalazione intracellulare, che facilita la trasduzione del segnale per attivare le cellule T durante il riconoscimento dell'antigene (**Figura 5**).

Per la realizzazione della terapia con cellule CAR-T, le cellule T vengono estratte dal sangue del paziente attraverso il processo di leucoaferesi. Poi, usando un virus disarmato, le cellule T vengono ingegnerizzate geneticamente per produrre recettori sulla loro superficie chiamati CAR. I CAR sono recettori ricombinanti per l'antigene che, in una singola molecola, reindirizzano la specificità e la funzione dei linfociti T e di altre cellule immunitarie. 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). Il rilascio di un gran numero di citochine infiammatorie è

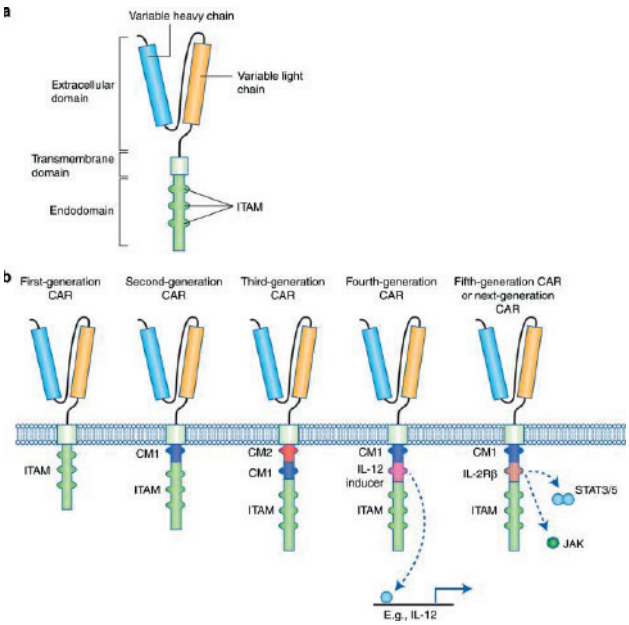


Figura 5. Struttura delle diverse generazioni CAR. a) Per facilitare il processo di trasferimento genico, è stato progettato un singolo gene artificiale che produceva una proteina funzionale in grado sia di riconoscere l'antigene sia di trasmettere segnali alla cellula. In queste prime cellule CAR-T, 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

la causa all'origine della tossicità potenzialmente più letale della terapia con cellule CAR-T, ovvero la sindrome da rilascio di citochine (CRS) (Ma 2019) [vedere Modulo 4 per maggiori informazioni sugli effetti collaterali delle cellule CAR-T]. Come usati nell'immunoterapia del cancro, i CAR generano rapidamente cellule T mirate al tumore bypassando le barriere e la cinetica incrementale dell'immunizzazione attiva (Sadelain 2013) [vedere Modulo 2 per una spiegazione dettagliata del processo di creazione di cellule T geneticamente modificate]. 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.

Le cellule CAR-T sono farmaci viventi che possono replicarsi rapidamente e persistere per svolgere attività antitumorale per mesi. Inoltre, le cellule CAR-T possono promuovere la sorveglianza immunitaria per prevenire la recidiva del tumore attraverso il rilascio di antigeni, aiutando i linfociti infiltranti il tumore ad attaccare i tumori o attraverso la loro stessa persistenza (giugno 2018). Affinché il trattamento del cancro abbia successo, tuttavia, è necessario avere un numero sufficiente di cellule T del paziente da modificare geneticamente.

Le cellule CAR-T di prima generazione potevano riconoscere e uccidere le cellule bersaglio in vitro, ma non persistevano in vivo e non erano clinicamente efficaci: per aumentare l'attività e la persistenza, le cellule CAR-T richiedono la co-stimolazione [vedere Modulo 2]. I CAR di seconda e terza generazione contengono domini co-stimolatori (CD28 o 4-1BB) per produrre un numero maggiore di cellule T dopo l'infusione e aumentare la sopravvivenza nella circolazione sanguigna. Sono allo studio la terza e le successive generazioni di costrutti CAR (**Figura 5**).

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 (recettore delle cellule B) [vedere Modulo 2]. CD19 è espresso sulla superficie della maggior parte delle forme di LLA (leucemia linfoblastica acuta), CLL (leucemia linfoblastica cronica) 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 disregolata 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 CD19 è presente sulle cellule normali, le cellule CAR-T aventi come target CD19 distruggono tutte le cellule B immature sane causando l'aplasia delle cellule B, che può essere trattata con successo mediante infusioni di terapia immunoglobulinica [vedere Modulo 4].

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. Sebbene in studi fondamentali siano stati riferiti alti tassi di remissione (oltre l'80%) in pazienti con LLA refrattaria al trattamento (Buechner 2017; Locke 2017), resta da dimostrare che questi tassi di remissione prolunghino la sopravvivenza globale di queste popolazioni di pazienti altrimenti non trattabili (Tokarew 2019). È in corso lo sviluppo clinico di altri CAR per il trattamento di altri tumori ematologici come la LLC e il mieloma multiplo.

L'obiettivo di una cellula CAR-T recentemente approvata sono i tumori maligni plasmacellulari. Queste cellule CAR-T reindirizzate per riconoscere la maturazione delle cellule B (BCMA) hanno indotto potenti risposte antitumorali in pazienti con mieloma multiplo in stadio avanzato [vedere Modulo 3].

I risultati dopo il trattamento di tumori solidi con la terapia CAR sono stati meno promettenti di quelli ottenuti con i tumori maligni ematologici a cellule B. Tossicità gravi, persino letali, sono state riportate in studi clinici che utilizzano cellule T modificate con TCR in tumori solidi. L'inefficacia della terapia CAR è dovuta principalmente al microambiente tumorale ipossico, poco vascolarizzato e ricco di matrice extracellulare, che impedisce alle cellule T di infiltrarsi nel tessuto tumorale (Tokarew 2019).

In base agli studi preclinici, è necessario affrontare cinque concetti per utilizzare le cellule T ingegnerizzate come una terapia valida per i tumori solidi:

- miglioramento del reclutamento delle cellule T nei tumori
- miglioramento della sopravvivenza e dell'attivazione delle cellule T

- incremento del riconoscimento dell'antigene delle cellule tumorali
- attuazione di strategie di controllo
- neutralizzazione del microambiente immunosoppressivo (Tokarew 2019)

L'efficacia della terapia con cellule CAR-T dipende da due situazioni:

- espressione dell'antigene tumorale target sulla superficie cellulare, e
- espressione dell'antigene target - idealmente - solo sulle cellule tumorali

Non esistono, tuttavia, antigeni realmente tumore-specifici. L'espressione dell'antigene mirato su cellule non tumorali causa tossicità da trattamento ‚su target al di fuori dal tumore' [vedere Modulo 5]. Alla luce di queste tossicità potenzialmente letali, i meccanismi allo studio per rendere la terapia CAR più sicura includono:

- attivazione condizionale e controllabile delle cellule CAR-T attraverso composti switch, ad es. una versione modificata della rapamicina
- deplezione delle cellule CAR-T al verificarsi di effetti collaterali indesiderati e incontrollati
- soppressione dell'attività CAR in prossimità di cellule non tumorali attraverso recettori che riconoscono le cellule non tumorali/sane (Tokarew 2019)

Attualmente, la modalità più avanzata per la deplezione delle cellule T in caso di effetti collaterali su target al di fuori del tumore consiste nell'uso di un gene suicida o agenti per la deplezione delle cellule portatrici di marcatori specifici con anticorpi monoclonali come il cetuximab. Tuttavia, non esistono attualmente prove che confermino l'inversione o la prevenzione di tossicità gravi o di complicanze a lungo termine utilizzando questi metodi. Inoltre, la deplezione o la rimozione di cellule CAR-T biologicamente attive potrebbe in realtà favorire la recidiva del cancro.

Poiché non esistono antigeni tumore-specifici, il targeting simultaneo di due o più antigeni diversi associati al tumore può aumentare l'efficacia e migliorare la sicurezza della terapia CAR-T. Il vantaggio di questo approccio è che l'attivazione completa delle cellule T avverrebbe solo in presenza di entrambi gli antigeni, il che probabilmente si verificherebbe sul cancro ma non sulle cellule normali. I dual CAR (la combinazione di due CAR identici), che aumentano l'efficacia quando entrambi gli antigeni sono coinvolti, e gli split CAR (separazione dei domini co-stimolatori dal CD3ζ) sono nuovi approcci attualmente oggetto di studi clinici (Tokarew 2019).

Uno dei fattori più importanti che influenzano l'efficacia delle cellule CAR-T e la sopravvivenza globale è la fuga dall'antigene attraverso la perdita di espressione di CD19 o la selezione da parte delle cellule B di mutanti o varianti che non possono essere riconosciuti dalle cellule CAR-T anti-CD19. I regimi di linfodeplezione intensiva, per lo più a base di ciclofosfamide e fludarabina, così come la linfopenia risultante dal tumore maligno ematologico sottostante, potrebbero ridurre l'estensione dell'immunità cellulare anti-CAR riducendo il numero di cellule linfoidi circolanti e di cellule presentanti l'antigene (Wagner 2021).

L'efficacia del trattamento CAR dipende in misura significativa dal grado di espansione e persistenza delle cellule T nel paziente; è necessario un numero sufficiente di cellule T per eliminare efficacemente le cellule tumorali target. In condizioni normali, le cellule T richiedono il coinvolgimento del TCR, la segnalazione co-stimolatoria e la segnalazione delle citochine per favorire la proliferazione e la sopravvivenza. Una strategia usata per promuovere la funzione delle cellule CAR-T prevede l'aggiunta di frazioni di segnalazione co-stimolanti come CD28 o 41BB al CAR per promuovere l'espansione e la sopravvivenza delle cellule T. Altri approcci per promuovere la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule T sono nelle prime fasi di ricerca.

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

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

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. N Engl J Med 2018; 379:64-73

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

Ma S, Li X, Wang X, et al. Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors. Int J Biol Sci 2019; 15:2548-2560

Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity. Front Immunol 2015; doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257

Netea MG, Dominquez-Andres J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol 2020; 20:375-388

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

Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. Cancer Discov 2013; 3:388-398

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

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. J Clin Immunol 2010; 125(Suppl. 2): S24-S32

Wagner DL, Fritsche E, Pulsipher MA, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol 2021; 18:379-393

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

I fatti in breve

- 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: Processo 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. Disponibilità di centri qualificati
- B. Efficacia del trattamento
- C. Problemi di produzione
- D. Considerazioni finanziarie

V. Prospettive future

Strutture per la somministrazione della terapia con cellule CAR-T

Le terapie cellulari sono destinate a rivoluzionare la medicina personalizzata. Le cellule T 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 precedentemente non trattabili. Tuttavia, a causa del rischio di tossicità gravi e potenzialmente letali della terapia CAR-T, i regolamenti nella maggior parte dei paesi limitano la loro somministrazione a strutture che che sono state autorizzate a somministrare trasfusioni di cellule CAR-T ai pazienti [vedere Modulo 4]. A causa delle somiglianze nei servizi delle strutture e nelle cure di supporto necessari per le procedure di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HCT) e la somministrazione di CAR-T, molti centri che eseguono HCT 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 anche la necessità di una stretta e migliore collaborazione nella cura del paziente tra gli oncologi invianti, gli specialisti del centro CAR-T e i medici di base (Beaupierre 2019).

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**.

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

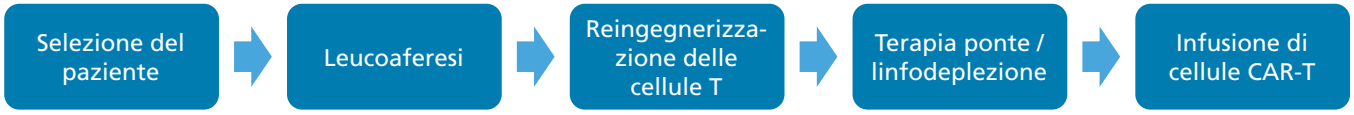


Figura 1. Procedura di preparazione alla terapia con cellule CAR-T.

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

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 (cioè, 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)

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). {Analogamente, poiché il tempo di turnaround dalla leucoaferesi al ritorno delle cellule trattate al centro clinico per l'infusione al paziente può richiedere da 2 a 4 settimane o più, si dovrebbe eseguire una valutazione dell'aggressività della patologia per stabilire il suo potenziale di complicanze e/o progressione durante questo periodo di attesa. 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 x 10^9/L (evidenza di un'adeguata riserva di midollo osseo) e una conta assoluta dei linfociti > 0,2 x 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 Modulo 4 per informazioni dettagliate sull'idoneità dei pazienti].

Leucoaferesi

Dopo l'approvazione dell'idoneità e prima dell'inizio della leucoaferesi, i pazienti devono essere informati su:

- Il processo di leucoaferesi
- Potenziali effetti collaterali a breve e lungo termine
- 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 può 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]

La leucoaferesi (detta anche aferesi) è la raccolta di linfociti T maturi non mobilizzati CD3-positivi dal sangue periferico per la produzione di cellule CAR-T. La raccolta di cellule T durante la leucoaferesi dura circa 2-3 ore e prevede il prelievo di sangue dal corpo del paziente, la separazione dei leucociti e la reinfusione del resto del

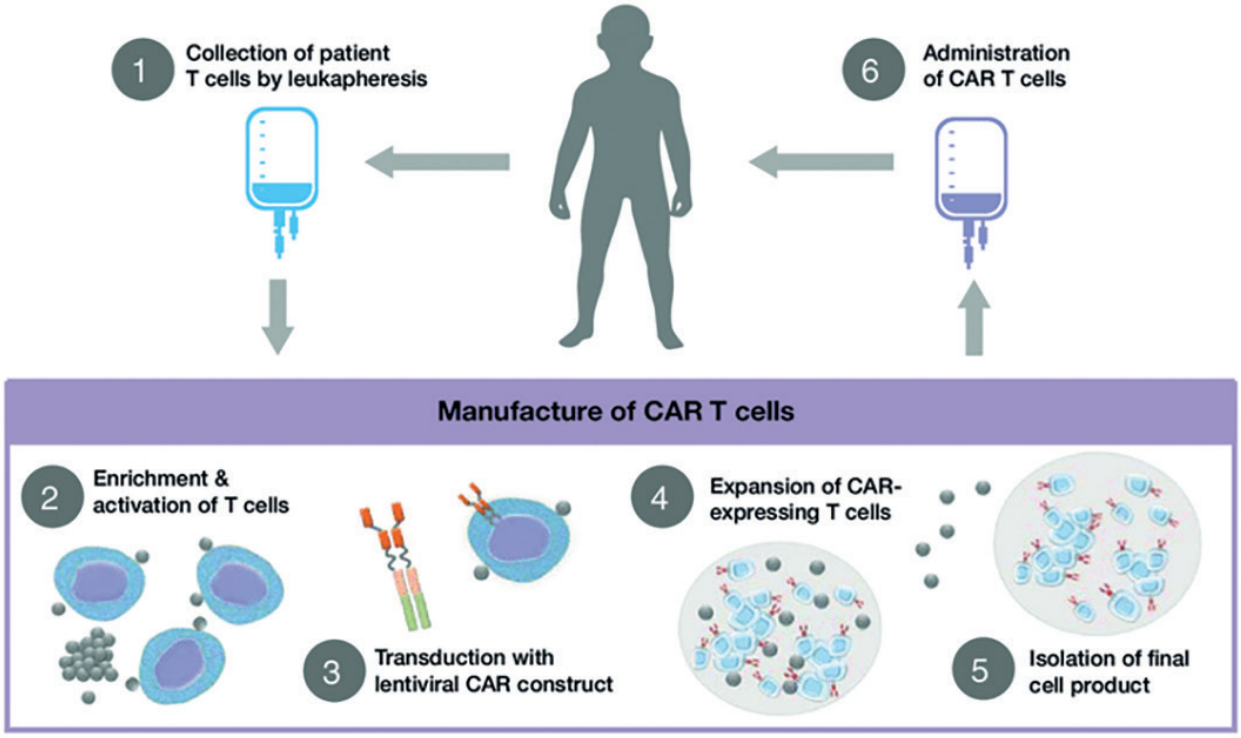


Figura 2. Processo di trattamento delle cellule CAR-T. Il processo di trattamento inizia con la leucoaferesi delle cellule T. Una volta isolate, vengono inviate alla produzione per realizzare cellule CAR-T geneticamente modificate, che vengono riprogrammate per l'uccisione di cellule B CD19+. Il vettore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

sangue nel circolo sanguigno (Smith 1997). La tempistica della leucoaferesi 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 crioconservazione di campioni raccolti poco dopo la diagnosi di un tumore ematologico (se eseguita) si può ottenere un'efficacia migliore rispetto ai campioni appena raccolti dopo un trattamento precedente. Alcuni centri eseguono la raccolta e la crioconservazione 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 crioconservati possono consentire una maggiore flessibilità nel processo terapeutico con cellule CAR-T.

Per quanto riguarda il trattamento del linfoma a cellule mantellari [vedere Modulo 3], le cellule cancerose circolanti che esprimono CD19 nel prodotto raccolto durante la leucoaferesi 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 leucoaferesi sia generalmente considerata una procedura sicura, esistono alcuni effetti collaterali noti, tra cui:

- Fatigue
- 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 leucoaferesi, ma sono estremamente rare (Maus 2016).

Terapia ponte e di linfodeplezione

Terapia ponte

Disease progression is highly probable in patients with La progressione della malattia è altamente probabile in pazienti con malattie di base aggressive come il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato/refrattario o la leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA) recidivata/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. 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 leucoaferesi, affinché la qualità delle cellule CAR-T raccolte non sia compromessa. Se il paziente riceve una terapia ponte nel centro di riferimento, si devono stabilire chiare linee di comunicazione tra il centro curante e quello inviante per gestire eventuali complicanze e si devono adottare misure per il monitoraggio frequente dei valori di laboratorio e per la valutazione precoce delle complicanze.

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). 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; Turtle 2016; Kochenderfer 2017). In uno dei primi studi per valutare la terapia con cellule CAR-T in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario o linfoma follicolare, i pazienti hanno ricevuto regimi di linfodeplezione personalizzati basati sulla loro storia di risposta, sull'emocromo e sulla funzione organica (Schuster 2017). 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. Un caregiver deve rimanere continuamente con il paziente e sia il paziente che il caregiver devono comprendere quali sintomi possono presentarsi, quali misure devono adottare e sapere chi contattare e quando.

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

Una volta raccolto, il prodotto della leucoaferesi viene spedito a una struttura commerciale dove le cellule T vengono isolate, attivate, modificate geneticamente con un vettore CAR-codificante ed espanse prima della crioconservazione (Perica 2018). Le cellule CAR-T possono essere derivate dalle cellule T del sangue (autologhe) di un paziente o derivate dalle cellule T (allogeniche) di un altro donatore sano. Nella pratica attuale si usano principalmente cellule autologhe. 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 2**). 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).

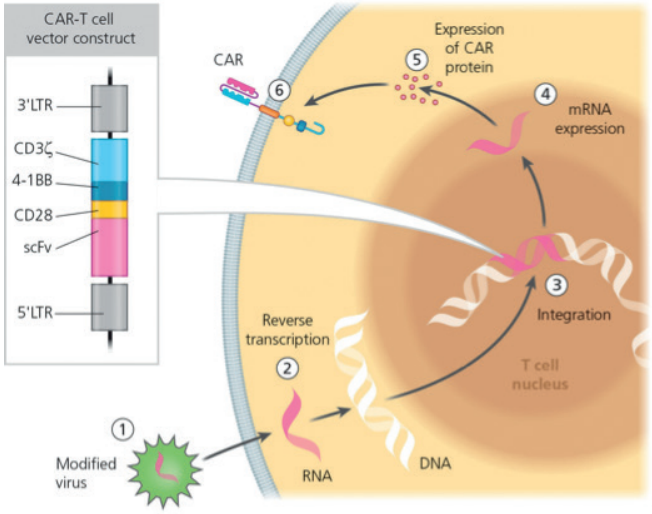


Figura 2. Trasferimento genico retrovirale. LTR, ripetizione terminale lunga; scFv, frammento variabile a catena singola. 1) l'RNA codificante per il gene entra nella cellula T in un vettore lentivirus modificato dove viene 2) retro-trascritto in DNA e 3) integrato nel genoma della cellula T. 4) Il nuovo 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 antigene-specifico. Fonte: Leukaemia Care

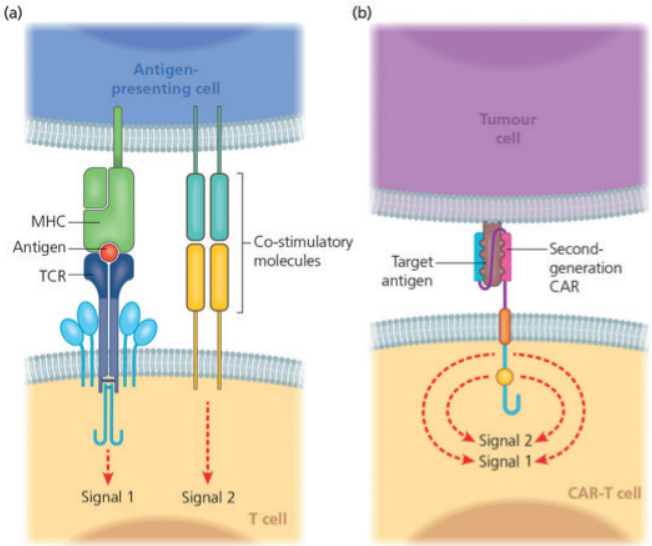


Figura 3. Costimolazione delle cellule T. APC, cellula presentante l'antigene; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; TCR, recettore delle cellule T. Le cellule T richiedono un secondo segnale che permetta loro di attivarsi. Questa stimolazione (segnale 2) è fornita dall'interazione tra molecole 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. Fonte: Leukaemia Care

Co-stimulation of T cells is necessary for them to recognize antigens [see Modulo 1]. To prevent inappropriate T cell activation, a second signal is provided by the interaction between co-stimulatory molecules expressed on the antigen-presenting cell and the T cell. In second-generation CAR T cells currently in use in the clinical setting, this second signal is provided by a co-stimulatory molecule (CD28 or 4-1BB) incorporated into the CAR construct, which activates the CAR T cell to destroy the cancer cell (**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). v

Limitazioni della terapia con cellule CAR-T

Disponibilità di centri qualificati

La terapia con cellule CAR T comporta molteplici procedure essenziali coordinate tra cui la selezione dei pazienti, il trattamento ponte, la leucoaferesi e la gestione delle complicanze. Questa terapia deve essere somministrata solo in strutture con esperienza nelle terapie cellulari e un'infrastruttura di cui fanno parte specialisti interdisciplinari designati del settore di ematologia, medicina intensiva, neurologia e personale infermieristico appositamente formato [vedere Modulo 4 per maggiori dettagli].

Efficacia del trattamento

Oltre al costo, la terapia con cellule CAR-T non funziona per tutti i pazienti, anche se quando ha successo può essere sufficiente una singola dose per ottenere una risposta completa. In alcuni pazienti, le cellule CAR-T non proliferano, il che può influenzare negativamente la risposta clinica, oppure la persistenza delle cellule CAR-T è diminuita, il che, a seconda del tipo di patologia, può influire sulla remissione clinica (Schultz 2019).

La tempistica di 3 o 4 settimane dalla leucoaferesi alla somministrazione di cellule CAR-T costituisce un rischio di possibile progressione nel caso di malattie aggressive. Sono attualmente in fase di sviluppo e di sperimentazione in studi clinici nuove tecniche di produzione che consentano una conveniente produzione interna di cellule CAR-T (Lock 2017).

Problemi di produzione

Malgrado le numerose sfide scientifiche concernenti l'ottimizzazione della terapia con cellule CAR-T, la necessità di rendere queste terapie disponibili su più ampia scala è una questione altrettanto importante. La produzione che attualmente avviene in un sistema di prima generazione su base individuale deve automatizzarsi ed essere eseguita con la robotica. Analogamente, il passaggio della produzione di terapie con cellule CAR-T da singoli centri alla produzione globale è difficoltoso, poiché l'integrità e la potenza del prodotto finale devono essere strettamente monitorate. Inoltre, anche se il vettore (ad es., lentivirus) non è difficile da produrre e può essere conservato, la generazione di un vettore di qualità elevata e costante per la modifica genetica prevedibile delle cellule deve essere garantita prima che sia possibile la produzione globale della terapia con cellule CAR-T (Levine 2017).

Esiste la possibilità che la produzione di cellule CAR T non possa essere realizzata con successo e che non sia possibile fornire l'infusione se il prodotto non supera i test di ammissione. In alcuni casi si può tentare una seconda produzione del prodotto di cellule CAR-T.

Considerazioni finanziarie

I costi totali del trattamento con cellule CAR-T possono essere imprevedibili a causa della novità di questo nuovo trattamento per il cancro e la probabilità di eventi avversi, sebbene per lo più reversibili, possono essere gravi. I prezzi di listino di circa 373.000 $ negli USA e 320.000 € in Europa rendono la terapia con cellule CAR-T uno dei trattamenti per il cancro attualmente più costosi (Heine 2021) e un trattamento inaccessibile ad alcuni pazienti. Questi costi elevati sono correlati al processo di produzione in strutture specializzate. I costi di ospedalizzazione e trattamento intensivo di complicanze come la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la neurotossicità aumentano sostanzialmente il costo di questi nuovi trattamenti.

L'attuale restrizione e limitazione dei centri di trattamento designati possono comportare spese aggiuntive dovute al trasferimento di residenza per essere più vicini a un centro di trattamento. Ciò significa che è necessario discutere e pianificare le problematiche relative allo stato della malattia del paziente, la tempistica del trattamento e la fattibilità della terapia (Taylor 2019). I produttori possono fornire assistenza finanziaria ai pazienti con risorse finanziarie limitate.

Prospettive future

La fattibilità della produzione centrale di terapie con cellule CAR-T e il trattamento con prodotti crioconservati di cellule CA- T potrebbero contribuire a rendere questa terapia disponibile per una popolazione più ampia nel prossimo futuro. Lo sviluppo di terapie con cellule CAR-T che utilizzano cellule immunitarie raccolte da donatori sani può influire positivamente sul costo della terapia con cellule CAR-T. Questa idea consentirebbe di creare le

cosiddette terapie cellulari CAR-T off-the-shelf che sono immediatamente disponibili per l'uso e non devono essere prodotte per ogni paziente.

La sfida principale nello sviluppo di cellule T off-the-shelf consiste nell'evitare il rigetto del sistema immunitario sia in direzione host-versus-graft sia graft-versus-host (giugno 2018). Un altro possibile vantaggio delle cellule T allogeniche da donatori sani è la prevenzione della contaminazione del prodotto. La contaminazione di un prodotto di cellule CAR-T con cellule maligne è un rischio teorico per qualsiasi paziente con una neoplasia ematologica. Mentre questo rischio può essere ridotto quando il prodotto viene sottoposto a una selezione anticipata delle cellule T, risulta difficile selezionare i linfociti T in pazienti con tumori maligni a cellule T.

Altre possibilità che si stanno esplorando per creare un'applicazione più ampia di questo trattamento includono la combinazione di tecniche che coinvolgono le cellule staminali pluripotenti indotte e la biologia sintetica per generare cellule T off-the-shelf con attributi favorevoli, tra cui specificità antigenica, assenza di alloreattività, istocompatibilità e proprietà funzionali migliorate (Themeli 2015).

Si stanno studiando le cellule Natural Killer (NK) come prodotto alternativo off-the-shelf, con i primi risultati degli studi clinici nei tumori a cellule B in competizione con quelli delle cellule autologhe CAR-T, anche se in un piccolo numero di pazienti (Chang 2017). Esistono numerosi vantaggi potenziali nell'uso delle cellule NK rispetto alle cellule CAR-T. A causa della loro mancanza di un TCR, le cellule NK non rappresentano un rischio per la malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) e quindi non richiedono un editing genomico aggiuntivo per essere usate come prodotto universale. Teoricamente, le cellule NK possono mantenere l'attività litica contro le cellule tumorali in modo non dipendente dall'antigene, il che può rivelarsi utile in contesti in cui la modulazione antigenica è frequente. Inoltre, c'è meno sovrapposizione antigenica tra le cellule NK e le neoplasie ematologiche non a cellule B, il che può consentire un numero maggiore di possibili target.

La combinazione di ingegneria genetica e biologia sintetica offre un'ampia gamma di possibilità di progettazione di cellule T con funzioni potenziate [vedere Modulo 1]. Le nuove prospettive per aumentare l'efficacia (prevenendo la fuga o la perdita dell'antigene) e la sicurezza (riducendo l'attività on-target off-tumor) della terapia CAR includono il targeting combinatoriale e le cellule T integrate con logica booleana che possono riconoscere uno o due antigeni (cioè, sia CD19 che CD22) (Sadelain 2017). La perdita dell'antigene CD19, in cui i tumori maligni delle cellule B non esprimono più il CD19 a causa della perdita dell'epitopo/antigene del CD19 attraverso meccanismi di splicing/mutazione (Chavez 2019), è un importante driver di resistenza o recidiva come risulta dallo studio ELIANA (Maude 2018). L'aumento degli aspetti di sicurezza della terapia CAR può essere ottenuto con l'uso di interruttori di suicidio controllabili come la caspasi inducibile e il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide troncato (giugno 2018). 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.

La prospettiva di tossicità on-target off-tumor costituisce un grande ostacolo per sviluppare con successo cellule CAR-T per i tumori maligni solidi. In questa situazione, l'antigene target delle cellule CAR-T è presente in tessuti non maligni di organi vitali e il trattamento con questi agenti potrebbe portare a una tossicità grave e forse fatale [vedere Modulo 1].

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

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

Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. Ther Adv Hematol 2019; 10:1-20

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

Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, et al. Health economic aspects of chimeric antigen receptor T-cell therapies for hematological cancers: present and future. Hemasphere 2021; 5:e524

Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed 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

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. N Engl J Med 2018; 379:64-73

LeukemiaCare. CAR-T, Chapter 1: Introduction to CAR-T cells. Available at: HYPERLINK „https://leukaemiaelearning.org.uk/courses/car-t/" CAR-T – Leukaemia Care e-learning (leukaemiaelearning.org.uk). Accessed June 2021

Yescarta Package Insert. Kite Pharma. 2021. https://www.kitepharma.com/science-medicine/cell-therapy-technology

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. Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Accessed May 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.

Lock D, Mockel-Tenbrinck N, Drechsel K, et al. Automated manufacturing of potent CD20-directed chimeric antigen receptor T cells for clinical use. Hum Gene Ther 2017; 28:914–925

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

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

Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering. Nature 2017; 545:423–31

Schultz L, Mackall C, Driving CAR T cell translation forward. Sci. Transl Med 2019; 11:eaaw2127

Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. NEJM 2017; 377:2545-54

Smith J.W. Apheresis techniques and cellular immunomodulation. Ther Apher 1997; 1:203–206

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

Themeli M, Rivière I, Sadelain M. New cell sources for T cell engineering and adoptive immunotherapy. Cell Stem Cell 2015; 16:357–66

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

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

Note

I fatti in breve

- Le prime due terapie cellulari CAR-T sono state approvate nel 2017 ed è probabile che l'approvazione di questi tipi di terapie prosegua
- 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 (HCT), 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 ‚Avvertenze in riquadro' per diverse tossicità serie e potenzialmente fatali
- 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

Modulo III: L'uso dell'immunoterapia con cellule CAR-T per il trattamento di tumori ematologici

I. Introduzione
II. Cellule CAR-T nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta
    A. Risultati ottenuti fino ad oggi in termini di efficacia
    B. Risultati ottenuti fino ad oggi in termini di sicurezza
III. Cellule CAR-T nel trattamento del linfoma
    A. Risultati ottenuti fino ad oggi in termini di efficacia
    B. Risultati ottenuti fino ad oggi in termini di sicurezza
IV. Cellule CAR-T nel trattamento del mieloma multiplo
    A. Risultati ottenuti fino ad oggi in termini di efficacia
    B. Risultati ottenuti fino ad oggi in termini di sicurezza
V. Dosi raccomandate dal produttore di cellule CAR-T
VI. Prospettive future
Riferimenti bibliografici

Introduzione

La terapia con cellule CAR-T ha rivoluzionato il trattamento dei pazienti con tumori maligni ematologici a cellule B recidivanti/refrattari. 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.

Diversi studi clinici di fase 2 di cellule CAR-T anti-CD19 hanno ottenuto risultati favorevoli che hanno contribuito all'approvazione di queste nuove terapie per uso clinico. È stato dimostrato che il miglioramento dell'efficacia e della sicurezza di questi agenti è influenzato da dosi inferiori a 10^8 cellule/m^2, assenza di somministrazione di IL-2 e inclusione di fludarabina e ciclofosfamide nei regimi di condizionamento (Cao 2019). Nonostante le promettenti risposte al trattamento in grandi sottogruppi di pazienti con malattia altrimenti refrattaria, con l'acquisizione di maggiore esperienza con questi agenti, sta emergendo l'evidenza che le remissioni possono essere brevi in un numero rilevante di pazienti a causa della scarsa persistenza delle cellule CAR-T e/o della resistenza delle cellule tumorali derivante dalla perdita o dalla modulazione dell'antigene (Shah 2019).

La risposta completa o parziale 3 mesi dopo il trattamento con cellule CAR-T può essere predittiva della durata della risposta a lungo termine, ma in molti pazienti che inizialmente hanno solo una risposta parziale, è possibile la conversione a una remissione completa anche a distanza di mesi dal trattamento (Locke 2018; Schuster 2019a). Nei pazienti trattati con tisagenlecleucel nello studio JULIET, la conversione da risposta parziale a completa si è verificata nel 54% dei pazienti, compresa la conversione da 15 a 17 mesi dopo la risposta iniziale in due pazienti (Schuster 2019b).

Mentre per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HCT) 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 all'inizio del decorso della malattia nel linfoma.

Tutte le terapie con cellule CAR-T sono accompagnate da ‚Avvertenze in riquadro' per la sindrome da rilascio di citochine (CRS), tossicità neurologiche, linfoistiocitosi emofagocitica/sindrome da attivazione dei macrofagi e citopenia prolungata [vedere 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. È ancora troppo presto per descrivere l'elenco completo e la portata dei rischi per la sicurezza a lungo termine associati a questo trattamento.

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato le prime due terapie CAR-T nel 2017 (**Tabella 1**). Queste approvazioni hanno rappresentato le pietre miliari nello sviluppo di un paradigma scientifico completamente nuovo nel trattamento del cancro. A partire dal 2021, altre due terapie CAR T hanno ricevuto l'approvazione, indicando che è probabile che l'approvazione di questi tipi di terapie prosegua. 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

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

Agenzia di approvazione	Generico (Nome commerciale)	Target	Indicazione
EMA/FDA	Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®)	Anti-CD-19	LLA a cellule B, linfoma non-Hodgkin (DLBCL)
EMA/FDA	Axicabtagene ciloleucel/Axi-cel (Yescarta®)	Anti-CD-19	Linfoma non Hodgkin (DLBCL, PMBCL, HGBCL, linfoma follicolare)
EMA (autorizzazione all'immissione in commercio condizionata)/FDA	Brexucabtagene autoleucel/Brexu-cel (Tecartus®)	Anti-CD-19	Linfoma mantellare
FDA	Lisocabtagene maraleucel/Liso-cel (Breyanzi®)	Anti-CD-19	Linfoma non-Hodgkin (DLBCL)
EMA (autorizzazione all'immissione in commercio condizionata)/FDA	Idecabtagen vicleucel/Ide-cel (Abecma®)	Antigene di maturazione delle cellule B (BCMA)	Mieloma multiplo

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

- la modalità di valutazione dell'efficacia delle misure di riduzione del rischio

In Europa, questa procedura di monitoraggio viene chiamata Piano di Gestione del Rischio (RMP), come stabilito dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), e negli USA Strategie di Valutazione e Mitigazione del Rischio (REMS), come stabilito dalla FDA. Il follow-up a lungo termine dei pazienti per individuare e gestire gli effetti tardivi della terapia cellulare è raccomandato nel Manuale di Accreditamento degli Standard Internazionali FACT-JACIE (FACT-JACIE 2018).

Le cellule CAR-T nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA)

La LLA a cellule B (leucemia linfoblastica acuta) è aggressiva e associata a scarsi risultati con una sopravvivenza prevista a 5 anni tra il 20% ae il 40%. Tisagenlecleucel (tisa-cel) è stato il primo CAR-T approvato dalla FDA ed è indicato per il trattamento di pazienti fino a 25 anni di età con LLA da precursori delle cellule B refrattaria o in seconda o successiva recidiva (Novartis 2020).

Risultati ottenuti fino ad oggi in termini di efficacia e sicurezza

Tassi di risposta completa con malattia minima residua negativa dal 60% al 93% sono stati riportati in LLA recidivanti e refrattarie (**Tabella 2**). Lo studio ELIANA, che ha valutato l'uso di tisa-cel nella LLA, ha concluso che con questa terapia si sono ottenuti alti tassi di remissione 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**). Questi eventi sono stati alleviati nella maggior parte dei pazienti ricorrendo a misure di supporto e blocco delle citochine.

Tabella 2. Risultati di studi clinici sull'efficacia della terapia con cellule CAR-T (Tisa-cel) per la leucemia linfoblastica acuta (LLA)

Studio clinico	Età dei partecipanti (anni)	Tasso di risposta	Sopravvivenza
Maude 2014 (studio pilota)	5 – 22 (N = 25) 26 – 60 (N = 5)	CR 90% a 1 mese	OS 78% e EFS 67% a 6 mesi
Lee 2015	5 – 27 (20 pzt LLA)	CR 70% in LLA CR 60% MRD-negativa	OS 51,6% a 10 mesi
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	EFS 73% e OS 90% a 6 mesi; EFS 50% e OS 76% a 12 mesi
Park 2018	23 – 74 (N = 53)	CR 83% 67% di remissione MRD-negativa	EFS a 6,1 mesi OS mediana a 12,9 mesi

LLA, leucemia linfoblastica acuta; CR, risposta completa; EFS, sopravvivenza libera da eventi; MRD, malattia residua minima; OS, sopravvivenza globale
[1] Studio registrativo globale di fase 2

Tabella 3. Risultati di studi clinici sulla sicurezza della terapia con cellule CAR-T (Tisa-cel) per la leucemia linfoblastica acuta (LLA)

Studio clinico	Evento avverso
Maude 2014	100% CRS, 27% grave; 43% di neurotossicità
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 febbrile
ELIANA (aggiornamento dello studio) Grupp 2018	77% CRS di grado ≥ 3; 62% neutropenia; 20% ipossia; 20% ipotensione; 13% neurotossicità di grado 3
Park 2018 N = 53	85% CRS, 26% di grado ≥3 36% eventi neurologici, 6% ≥ di grado 3

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

Tabella 4. Risultati di studi clinici sull'efficacia della terapia con cellule CAR-T nel linfoma a cellule B recidivante o refrattario

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	CR 58% a 27 mesi; OR 83%; 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, 52% ORR, 12% PR 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 19 mesi F/U (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 oggettiva; OS, sopravvivenza globale. [1]Documento di riferimento

Cellule CAR-T nel trattamento del linfoma non-Hodgkin (NHL)

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), il tipo più comune di NHL, viene trattato con successo in circa due terzi dei pazienti dopo la somministrazione di un regime di immunochemioterapia basato su rituximab (Feugier 2005; Pfreundschuh 2006). I risultati nei pazienti con NHL aggressivo a cellule B recidivante/refrattario sono scarsi. Analogamente, mentre la prognosi nel linfoma follicolare dopo la terapia di prima linea a base di rituximab è eccellente, il 20% dei pazienti ha una recidiva entro 2 anni dall'immunochemioterapia iniziale (Schuster 2017). La prognosi dopo una recidiva precoce è sfavorevole, con una sopravvivenza globale a 5 anni solo del 50% con le terapie attualmente disponibili (Tan 2013; Casulo 2015) e poche opzioni di trattamento efficaci per la malattia refrattaria/recidivante. La mancanza di trattamenti validati ed efficaci per il linfoma recidivante/refrattario esige nuovi approcci terapeutici per ottenere una remissione duratura della malattia. La FDA ha recentemente approvato lisocabtagene maraleucel (liso-cel) per il trattamento del DLBCL recidivante/refrattario.

Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) ha recentemente ricevuto l'approvazione normativa dalla FDA per il trattamento del linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante/refrattario. Il linfoma MCL è una forma rara e aggressiva. Nessuna delle terapie fino ad oggi è curativa e praticamente tutti i pazienti alla fine hanno una recidiva o sviluppano resistenza agli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (Btk), che sono comunemente usati per trattare la malattia recidivante/refrattaria (Mian 2021). Brexu-cel differisce dal suo predecessore (axi-cel) in quanto durante la produzione viene eseguita un'ulteriore fase di arricchimento delle cellule T per rimuovere le cellule tumorali circolanti dal materiale della leucoaferesi [vedere Modulo 2].

Risultati ottenuti fino ad oggi in termini di efficacia

Le cellule CAR-T che hanno come target l'antigene CD19 sulla superficie delle cellule B nel NHL a cellule B sono in una fase più avanzata dello sviluppo clinico. I risultati iniziali dello studio ZUMA-1 sull'efficacia, che ha valutato axi-cel in pazienti con DLBCL refrattario alla chemioterapia o recidivante dopo trapianto autologo di cellule ematopoietiche, hanno evidenziato un favorevole profilo di efficacia dopo una singola dose di axi-cel (Neelapu 2017) (**Tabella 4**). Questi risultati favorevoli di efficacia 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 è approvato per il trattamento di pazienti adulti con LLA a grandi cellule B recidivante/refrattario o in seconda recidiva o successiva e linfoma a grandi cellule B recidivante/refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, tra cui il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato, il linfoma a cellule B di alto grado e il DLBCL derivante da linfoma follicolare (Novartis 2020). Tisa-cel ha fornito un tasso di risposta generale (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 lisocabtagene maraleucel (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 nuovissimo CAR-T è stato approvato dalla FDA a febbraio 2021 per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivante/refrattario (incluso DLBCL non altrimenti specificato, linfoma a cellule B di alto grado, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B e linfoma follicolare di grado 3B) dopo due o più linee di terapia sistemica. Rispetto agli studi JULIET e ZUMA-1, lo studio TRANSCEND NHL ha arruolato una vasta gamma di pazienti con linfomi a grandi cellule B recidivanti/refrattari, compresi linfomi a cellule B con caratteristiche istologiche diverse e pazienti con bassa clearance della creatinina o insufficienza cardiaca, e caratteristiche di alto rischio, come il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC). Anche i pazienti di età ≥ 65 anni erano idonei (età mediana 63, il 42% dei pazienti aveva ≥ 65 anni) (Abramson 2020).

Sicurezza

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**).

Tabella 5. Risultati di studi clinici sull'efficacia della terapia con cellule CAR-T nel linfoma a grandi cellule B recidivante o refrattario

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 di grado ≥ 3 78%
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 Neurotossicità 30%, 10% di grado ≥ 3 Neutropenia di grado ≥ 3 nel 60%
ZUMA-2[1] (Wang 2020)	Brexu-cel	Evento avverso grave 68% 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

Tabella 6. Risultati di uno studio clinico sull'efficacia della terapia con cellule CAR-T nel mieloma multiplo recidivante o refrattario

Studio clinico	Età dei partecipanti (anni)	Terapia	Tasso di risposta	Sopravvivenza
KarMMa[1] (Munshi 2021)	33 – 78 (N = 128)	Ide-cel	ORR 73% 33% CR MRD 26%	PFS 8,8 mesi (mediana)

CR, risposta completa; MRD, malattia minima residua; ORR, tasso di risposta obiettivo; OS, sopravvivenza complessiva; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PR, risposta parziale
[1]Documento di riferimento

Tabella 7. Risultati di uno studio clinico sulla sicurezza della terapia con cellule CAR-T nel mieloma multiplo recidivante o refrattario

Studio clinico	Terapia	Evento avverso
KarMMa (Munshi 2021)	Ide-cel	84% CRS; 5% grade ≥ 3 18% neurologic adverse events, 3% grade 3 97% cytopenia; 41% prolonged neutropenia grade ≥ 3

CRS, sindrome da rilascio di citochine

Risultati di studi clinici nel mondo reale

Dopo il completamento degli studi di registrazione o 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. Lo studio retrospettivo di Nastoupil et al. (2020) riporta i risultati della terapia con axi-cel per il linfoma aggressivo a cellule B. Questa analisi ha incluso pazienti che, a causa di fattori correlati alla malattia e al paziente, non sarebbero stati idonei a partecipare a uno studio clinico. I risultati di sicurezza ed efficacia erano comunque paragonabili a quelli riportati nello studio ZUMA-1, più strettamente controllato, tranne che nei pazienti con performance status compromesso secondo la scala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) e livelli elevati di lattato deidrogenasi. Analogamente, un'analisi dei dati registrati dei pazienti trattati con tisa-cel per DLBCL fornisce prove di efficacia e sicurezza nel mondo reale simili ai dati riportati dallo studio registrativo JULIET (Jaglowski 2019). In quell'analisi, la somministrazione di prodotti con bassa vitalità cellulare ha fornito risultati di efficacia e sicurezza paragonabili ai prodotti che soddisfano le specifiche di applicabilità.

Cellule CAR-T nel trattamento del mieloma multiplo

Nel marzo 2021, la FDA ha approvato idecabtagene vicleucel (ide-cel) per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti che presentavano progressione o che non hanno risposto ad almeno quattro linee precedenti di terapia. Ide-cel è il primo agente della classe a indirizzarsi sull'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA). BCMA è stata scelto 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. 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 l'approvazione (**Tabella 6**). L'approvazione rappresenta una nuova opzione di trattamento personalizzato per questa popolazione. 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**).

Tabella 8. Dosaggi raccomandati dal produttore per le terapie con cellule CAR-T approvate	
Tisagenlecleucel (Kymriah): Pazienti pediatrici/giovani adulti con LLA a cellule B recidivante/refrattaria	
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): Gli adulti con DLBCL recidivante/refrattario	
	Da 0.6 a 6 x 10^8 CAR-positive viable T cells (non-weight based)
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta): Adults with relapsed/refractory DLBCL and primary mediastinal large B-cell lymphoma (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
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; Kymriah (tisagenlecleucel) 2021; Tecartus (brexucabtagene autoleucel) 2021; Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020	

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. Gli alti 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). L'uso clinico delle cellule CAR-T è all'inizio della sua evoluzione e non è ancora chiaro se questa terapia rappresenti un trattamento definitivo o se la cura della malattia richiederà un ulteriore consolidamento su base immunologica come il trapianto allogenico di cellule staminali (Yakoub-Agha 2019). Questo problema può essere risolto solo con un follow-up a lungo termine dei pazienti.

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 sovraespresse 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.

Riferimenti bibliografici

Abecma (idecabtagene vicleucel) 2021 foglietto illustrativo. Disponibile all'indirizzo: https://www.fda.gov/media/147055/download. Accesso 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

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021 foglietto illustrativo. Disponibile all'indirizzo: https://www.fda.gov/media/147055/download. Accesso maggio 2021

Cao, G, Lei, L, Zhu, X. Efficiency and safety of autologous chimeric antigen receptor T-cells therapy used for patients with lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019; 98:e17506

Casulo C, Byrtek 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

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 Accreditation Manual. Versione 7.0, 2018

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

Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Primary analysis of ZUMA-5: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2020. Disponibile all'indirizzo: https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136834.html?utm_source=miragenews&utm_medium=miragenews&utm_campaign=news. Accesso maggio 2021

Jaglowski S, Hu Z-H, Xhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): real world experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Blood 2019; 134 (Suppl 1):766

Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Summary of Product Characteristics. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Accesso 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; 2045:31–42

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

Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2021; 384:705-716

Nastoupil L, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR-T Consortium. J Clin Oncol 2020; 38: https://doi.org/10.1200/JCO.19.02104

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 all'indirizzo: https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/. Accesso maggio 2021

Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378:449–59

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

Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR-T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 2019; 16:372-385

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 all'indirizzo: https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf. Accesso 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

Weber EW, Maus MV, Mackall CL. The emerging landscape of immune cell therapies. Cell 2020; 181:46-62

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 2019; doi:10.3324/haematol.2019.229781

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020. Summary of Product Characteristics. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Accesso maggio 2021

I fatti in breve

- 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

III. Il processo di somministrazione

- A. Considerazioni sulla sicurezza
- B. Preparazione degli operatori sanitari
  - 1. Preparazione del personale infermieristico
- C. Procedura di infusione
- D. Ruolo del personale infermieristico nel monitoraggio e nella gestione della somministrazione di cellule CAR-T e delle potenziali reazioni all'infusione

IV. Riconoscimento e gestione delle tossicità del trattamento

- A. Introduzione
- B. Tossicità „on-target off-tumor"
- C. Sindrome da rilascio di citochine (CRS)
- D. Linfoistiocitosi emofagocitica/sindrome da attivazione dei macrofagi
- E. 100% di CRS, 27% grave; 43% di neurotossicità
- F. Sindrome da lisi tumorale (TLS)
- G. Citopenia e infezione
- H. Aplasia delle cellule B e ipogammaglobulinemia
- I. Disturbi cardiaci

V. Prospettive future

Riferimenti bibliografici

Qualificazione istituzionale

In alcuni paesi, le agenzie regolatorie richiedono ai centri che somministrano la terapia con cellule effettrici immunitarie, compresa quella con cellule CAR-T, di aderire agli standard per le cellule effettrici immunitarie della Foundation for Accreditation of Cellular Therapy (FACT) (FACT 2018a) o del Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy and European Society for Blood and Marrow Transplantation (JACIE) (Yakoub-Agha 2020; Jain 2019; FACT 2018b). Le linee guida 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 la terapia con cellule effettrici immunitarie, inclusa la CAR-T (FACT-JACIE 2018b). 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.

Analogamente alle strutture ospedaliere che eseguono trapianti di cellule staminali ematologiche, è consigliabile designare un coordinatore di cellule effettrici immunitarie, un operatore sanitario che ha il compito di coordinare gli appuntamenti dei pazienti e le comunicazioni tra le unità di degenza e ambulatoriali, nonché la comunicazione con i medici invianti e le istituzioni. Per ottenere risultati ottimali è essenziale stabilire linee di comunicazione aperte tra il centro di cellule CAR-T, il paziente e il caregiver.

Oltre a soddisfare i complessi requisiti medici, formativi e regolatori richiesti per la somministrazione della terapia con cellule CAR-T, tra gli esempi di alcune delle caratteristiche operative e logistiche necessarie per la terapia con cellule CAR-T figurano:

- Processazione cellulare
- Un'infrastruttura a supporto dei requisiti regolatori
- Programma di ricerca definito
- Processo di accettazione dei pazienti centralizzato per ottimizzare il flusso di lavoro
- Team di gestione dei dati e della qualità responsabile dell'identificazione, dell'indagine, della documentazione, della segnalazione e dell'attuazione di azioni correttive e preventive in caso di errori, incidenti, deviazioni dei prodotti biologici, eventi avversi gravi e reclami per quanto riguarda l'esecuzione della terapia con cellule CAR-T
- Reparto di aferesi per facilitare la raccolta di cellule, lo stoccaggio, la spedizione e la ricezione di cellule T modificate
- Triage ambulatoriale dotato di personale adeguato e formato con orario di lavoro esteso
- Farmacia con disponibilità di farmaci 24 ore su 24
- Disponibilità di personale per i servizi di supporto come dieta, servizi sociali, psicologia, terapia fisica e gestione dei dati (FACT 2018a)

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. Secondo le raccomandazioni FACT (2018a) e JACIE (Yakoub-Agha 2020), i riceventi devono essere informati dei rischi e dei benefici della terapia con cellule CAR-T. Un operatore sanitario che ha familiarità con la terapia CAR-T deve documentare il consenso informato.

La formazione del paziente, che comprende informazioni verbali e scritte su effetti collaterali e tossicità, 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 alla valutazione in presenza tramite il triage clinico, il pronto soccorso o il ricovero diretto in un'unità designata (Taylor 2019).

L'infusione della terapia con cellule CAR-T può avvenire nella struttura ospedaliera e più recentemente è stata estesa a strutture ambulatoriali. La scelta della struttura per l'infusione dipenderà dall'insorgenza, dalla gravità e dalla gestione di qualsiasi effetto collaterale delle precedenti terapie ponte e di linfodeplezione o delle complicanze previste dopo l'infusione di cellule CAR-T (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.

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

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, fatigue	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 elevata (generalmente, ≥ 38oC)
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; contattare immediatamente l'operatore sanitario se si presenta uno di questi sintomi
Generale	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	

[1]Molti pazienti hanno ricevuto in precedenza un trattamento per il loro tumore maligno ematologico e hanno quindi familiarità con gli effetti collaterali del trattamento con cellule CAR-T, come il rischio di infezioni, fatigue e disturbi gastrointestinali. Occorre procedere a una valutazione del ricordo del paziente in merito alla sua conoscenza delle misure preventive, dei segni/sintomi e degli interventi sugli effetti collaterali.
CRS, sindrome da rilascio di citochine; HCP, operatore sanitario
Kite Pharma 2021; Rivera 2020; Brudno 2019; Gust 2018; Lee 2014

Supporto al caregiver

I caregiver devono ricevere inoltre una formazione su cosa aspettarsi con la terapia con cellule CAR-T e i pazienti richiederanno la presenza di un caregiver 24 ore su 24 per almeno quattro settimane (Perica 2018). Se nella prestazione di cure sono coinvolti diversi caregiver, ognuno deve ricevere le informazioni appropriate. Per i caregiver può risultare difficoltoso e stressante prestare assistenza 24 ore su 24 durante e dopo il trattamento. Per questi caregiver devono essere disponibili servizi sociali e altre reti di supporto per affrontare le loro esigenze emotive e aiutarli ad affrontare al meglio la situazione.

Il 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 (cioè trattamenti, complicanze legate alla malattia e al trattamento, aspetti psicosociali, ecc.) e sui principi dell'immunoterapia (FACT 2018b). Poiché tisa-cel è approvato per l'uso in pazienti fino a 25 anni di età, gli infermieri specializzati nella cura di pazienti pediatrici e/o pazienti oncologici pediatrici devono essere parte integrante del team infermieristico [vedere 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 e per quelli con esperienza in altre aree, ad esempio la terapia intensiva, la necessità di integrazione nel team infermieristico. Idealmente, tutti gli operatori sanitari che interagiscono direttamente o indirettamente con i pazienti che ricevono terapie CAR-T dovrebbero ricevere istruzione e formazione per garantire risultati ottimali per i pazienti. 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 (cioè 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 2018a e 2018b; Taylor 2019)

Le strutture ambulatoriali che somministrano la terapia con cellule CAR-T devono essere progettate in modo da ridurre il rischio di trasmissione di infezioni e consentire l'isolamento del paziente (Taylor 2019). Grazie a un orario di lavoro prolungato e alla disponibilità di operatori sanitari appositamente formati è garantita un'assistenza ambulatoriale completa.

Considerazioni sulla sicurezza

Le attuali terapie CAR-T sono destinate esclusivamente all'uso autologo. È quindi essenziale che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori riportati sul prodotto. Quando si somministrano cellule CAR-T, vanno adottate procedure di documentazione e di verifica che rientrino nei protocolli standard della pratica.

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.

I produttori e le agenzie di approvazione 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). Analogamente, le agenzie di approvazione come l'EMA (European Medicines Agency) e la FDA (US Food and Drug Administration) impongono la pronta segnalazione di eventi avversi gravi alle commissioni di sicurezza istituzionali e ai produttori.

Procedure di infusione

Le infusioni possono essere eseguite in una struttura ambulatoriale dotata di attrezzature e personale simili a quelli utilizzati per il monitoraggio ambulatoriale dei riceventi di cellule staminali ematopoietiche autologhe. Le istituzioni devono adottare linee guida e protocolli per la somministrazione di cellule CAR-T. 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.

Le fasi raccomandate per la somministrazione di cellule CAR-T sono le seguenti:

- Verificare l'identità del paziente secondo la politica locale 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
- Verificare che sia stato ottenuto il consenso
- Controllare che la prescrizione sia corretta

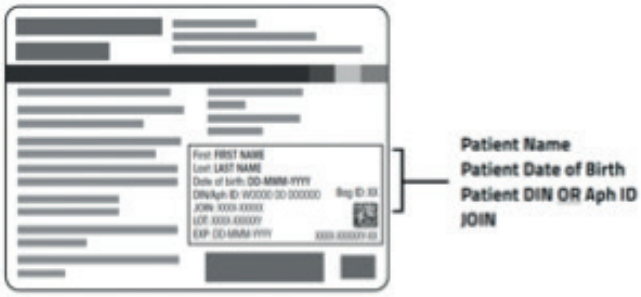


Figura 1. Esempio di sacca per infusione CAR-T.

- Controllare lo stato obiettivo e documentarlo
  - Assicurarsi che il paziente sia emodinamicamente stabile e senza infezioni
- Assicurarsi che tutte le valutazioni obbligatorie pre-infusione siano state completate
- Verificare la pervietà dell'accesso endovenoso
- Assicurarsi che le apparecchiature di emergenza al letto (aspirazione/ossigeno) siano perfettamente funzionanti. Preparare fluidi EV e linea EV fresca, da usare in caso di reazione durante l'infusione
- Somministrare premedicazioni secondo le linee guida istituzionali o dei produttori (Kymriah 2021; Yescarta 2020) circa un'ora prima dell'infusione: non devono essere somministrati steroidi
- Somministrare mediante infusione le cellule scongelate secondo le linee guida istituzionali, facendo attenzione a garantire che l'infusione avvenga circa 30 minuti dopo lo scongelamento usando l'attrezzatura di somministrazione raccomandata. Il tempo di infusione è di circa 10-15 minuti
- 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.
- Raccomandato monitoraggio dello stato obiettivo
  - ogni 15 minuti per un'ora dopo l'infusione
  - ogni ora per 4 ore
  - in seguito, ogni 4 ore
  - Monitorare i pazienti quotidianamente per almeno 7 giorni dopo l'infusione (Novartis 2018; Kite Pharma 2021)

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)
- 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)

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 occorre attenersi alle politiche istituzionali.

Riconoscimento e gestione delle tossicità

Introduzione

La modificazione genetica di cellule T autologhe o allogeniche per esprimere recettori di antigeni chimerici (CAR) o recettori di cellule T (TCR) si sta rivelando una promettente nuova modalità di trattamento del cancro (Rosenberg 2015). Sebbene questa nuova terapia possa fornire risposte cliniche rapide e durature, è associata a tossicità particolari e potenzialmente gravi che richiedono monitoraggio e gestione specializzati e sono fonte di grande preoccupazione (Maude 2018; Neelapu 2017; Schuster 2019). Le due tossicità più comunemente osservate con le terapie con cellule CAR-T sono la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la tossicità neurologica correlata alle cellule CAR-T, spesso riferita come sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS).

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). L'obiettivo generale della gestione è massimizzare il beneficio del trattamento minimizzando il rischio di complicanze potenzialmente fatali, in particolare CRS e tossicità neurologiche (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).

È indispensabile che gli infermieri e gli altri operatori sanitari siano preparati dal punto di vista della formazione al monitoraggio intensivo necessario per i pazienti e che le istituzioni che somministrano la terapia con cellule CAR T siano attrezzate per fornire la complessa assistenza interprofessionale necessaria per gestire i gravi effetti collaterali (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 inoltre essere influenzata da altri fattori tra cui l'età del paziente, la presenza di comorbilità e la terapia precedente. 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 (cioè 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.

Considerazioni sulla terapia di supporto

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 (**Box 1**).

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).

Box 1. 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 la RM basale dell'encefalo per escludere qualsiasi malattia del SNC

Accesso venoso centrale, preferibilmente con catetere a lume doppio o triplo per fluidi endovenosi e altre infusioni in caso di tossicità

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

Si raccomanda l'ospedalizzazione per almeno 7 giorni dopo la terapia con cellule CAR-T

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

Valutare lo stato obiettivo ogni 4 ore, monitorare attentamente l'assunzione di fluidi per via orale e 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

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)

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

CNS, sistema nervoso centrale; ICANS, sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie; EV, endovena; RM, risonanza magnetica; TLS, sindrome da lisi tumorale

Adattato da: Lee 2014, Neelapu 2018

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 delle cellule T a seguito del riconoscimento da parte dei loro TCR o CAR degli antigeni target espressi sulle cellule tumorali. Le cellule T attivate rilasciano citochine e chemochine (ad esempio IL-2, IL-2Rα solubile, IFNγ, 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, IFNα, 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'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) definisce la CRS come:

> "Una risposta sovrafisiologica secondaria a qualsiasi terapia immunitaria che determina l'attivazione o il reclutamento di cellule T endogene o infuse e/o di altre cellule effettrici 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"

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). Non esiste, tuttavia, una chiara correlazione tra lo sviluppo di CRS grave e i parametri clinici, il che significa che è necessario disporre di maggiori dati clinici per identificare i biomarcatori predittivi di tossicità grave.

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**). L'insorgenza della CRS si verifica di solito entro la prima settimana di terapia con cellule CAR-T e di norma raggiunge il suo picco entro 1 o 2 settimane dalla somministrazione (Neelapu 2018). A seconda del tipo di terapia usata, si raccomanda l'ospedalizzazione per il monitoraggio per almeno 7 giorni dopo l'infusione di cellule CAR-T, o al momento della comparsa della febbre con altri agenti (Teachy 2018).

Si raccomanda l'ospedalizzazione del paziente con stretto monitoraggio per almeno 7 giorni dopo l'infusione di cellule CAR-T, compreso il monitoraggio cardiaco mediante telemetria dal momento dell'infusione di cellule CAR-T fino alla scomparsa di qualsiasi sintomo di CRS a causa dell'alto rischio di aritmie (Neelapu 2017).

Gestione della CRS

La gestione della CRS dipende dal suo grado di gravità e segue diversi sistemi di grading attualmente usati in clinica (**Tabella 3, Tabella 4**). 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 e della mancanza di conoscenze sulla loro eziologia e fisiopatologia (Lee 2019).

Non esiste consenso clinico sulla „migliore" gestione della CRS. Come in altre patologie, si raccomandano antipiretici per la febbre, bolo di fluidi e vasopressori per l'ipotensione,

Tabella 2. Sintomi/segni di CRS per sistema d'organo		
Costituzionali: Febbre (temperatura ≥ 38° C) Rigidità Malessere Fatigue Anorexia Artralgia	**Neurologici:** Cefalee Cambiamenti nel livello di coscienza Delirio Aphasia Apraxia Ataxia Allucinazioni Tremore Dysmetria Mioclono Paralisi del nervo facciale Convulsioni	**Cardiovascular:** Tachycardia Pressione del polso ampliata Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg (ipotensione) Aritmie Frazione di eiezione bassa Prolungamento del tratto QT
Respiratori: Tachipnea Ipossiemia Versamento pleurico Dermatologici: rash (meno comune) Coagulopatia: coagulazione intravascolare disseminata (meno comune)	**Gastrointestinali:** Nausea Vomito Diarrhea	**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 Hyponatremia Hypokalemia Hypophosphatemia	**Ematologici:** Anemia Thrombocytopenia Neutropenia Aplasia delle cellule B Tempo di protrombina prolungato Coagulazione intravascolare disseminata Linfoistiocitosi emofagocitica	**Musculoskeletal:** Creatinchinasi alta Astenia Myalgia
ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; SA O2, saturazione arteriosa di ossigeno Adattato da: Lee 2014		

somministrazione di una quantità supplementare di ossigeno e correzione dell'ipoventilazione per la gestione dell'ipossia. Poiché i corticosteroidi possono alterare l'efficacia delle cellule CAR-T, dovrebbero essere evitati per la gestione della febbre o per la premedicazione prima delle trasfusioni di sangue, salvo in caso di complicanze legate al trattamento potenzialmente fatali per il paziente. Per il trattamento della CRS di grado 2 o 3, refrattaria alla terapia anti-IL-6, va somministrato il desametasone alla dose di 10 mg ogni 6 ore, ridotto il più rapidamente possibile a seconda della risposta (Neelapu 2018) oppure per la gestione dei sintomi possono essere sufficienti dosi iniziali più basse di metilprednisolone per via endovenosa (iniziando da 1 o 2 mg/kg al giorno) (Buechner 2017). Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale che si lega al recettore dell'IL-6 ed è autorizzato nella maggior parte dei paesi per il trattamento della CRS. La dose raccomandata è di 8 mg/kg, con una dose massima di 800 mg. Viene somministrato come infusione endovenosa per 60 minuti. Si possono somministrare fino a quattro dosi a intervalli di almeno otto ore.

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).

Linfocitosi emofagocitica (HLH)/Sindrome da attivazione macrofagica (MAS)

HLH o MAS possono verificarsi nel contesto di malattie ematologiche maligne, infezione e autoimmunità/disregolazione del sistema immunitario. HLH/MAS comprende un gruppo di disturbi immunologici gravi ed è difficile da diagnosticare (Titov 2018), poiché si presenta in modo molto simile a quello della CRS; casi gravi di CRS possono progredire a HLH/MAS (Sandler 2020). Si osserva HLH/MAS dopo terapia con cellule CAR-T in circa l'1% dei pazienti che va inizialmente trattata con interventi usati per la CRS (**Tabella 5**). Può essere necessario intensificare il

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

Sistema di grading	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ASTCT (Lee 2014)	Sintomi non fatali, che richiedono solo un trattamento sintomatico (febbre, nausea, fatigue, cefalea, mialgie, malessere)	I sintomi richiedono e rispondono a un intervento moderato: richiesta di ossigeno < 40% <40% FiO_2 o ipotensione responsiva ai fluidi EV o a vasopressori a basse dosi o tossicità d'organo di grado 2	I sintomi richiedono e rispondono a un intervento aggressivo: richiesta di ossigeno ≥ 40% FiO_2 o o ipotensione richiedente vasopressori multipli o ad alte dosi o tossicità d'organo di grado 3a o transaminite di grado 4	Sintomi potenzialmente fatali: necessità di ventilazione o tossicità d'organo di grado 4[a] (transaminite esclusa)
CTCAE versione 5.0 (CTCAE)	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 Ipossiemia richiedente ossigeno supplementare	Complicanze potenzialmente fatali, tra cui ipotensione richiedente vasopressori ad alte dosi Ipossiemia richiedente ventilazione meccanica
ASTCT Consensus Grading (Lee 2019)				
Febbre[1]	Temperatura ≥38.5°C	Temperatura ≥38.5°C	Temperatura ≥38.5°C	Temperatura ≥38.5°C
CON				
Ipotensione	Nessuno	Richiedente fluidi per via endovenosa ma non vasopressori	Richiedente vasopressore con o senza vasopressina	Richiedente vasopressori multipli (vasopressina esclusa)
E/O[2]				
Ipossiemia	Nessuno	Richiedente cannula nasale a basso flusso di O_2[3] o maschera con erogazione a flusso libero	Richiedente cannula nasale ad alto flusso di O_2, 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; FiO_2, frazione di ossigeno inspirata; EV, endovena; LFT, test di funzionalità epatica;
[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
[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
[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 ad alto flusso l'ossigeno erogato a ≤ 6 l/minuto

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

Grado della 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
	Ipossiemia	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
	Ipossiemia	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
	Ipossiemia	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;
[1]La quantità massima di tocilizumab per dose è 800 mg; pazienti con malattia voluminosa, con comorbidità, quelli che sviluppano CRS a insorgenza precoce entro 3 giorni dalla somministrazione di cellule CAR-T
Adattato da: Neelapu 2018

trattamento se il miglioramento non è evidente entro 48 ore (Neelapu 2018).

Neurotossicità

La neurotossicità è la seconda complicanza più frequente e pericolosa della terapia con cellule CAR-T (Gust 2018) e talvolta viene definita sindrome di neurotossicità associata alle cellule effettrici 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 effettrici immunitarie (Lee 2019). L'ICANS è preferita da alcuni ricercatori alla CRES (sindrome da encefalopatia correlata alle cellule CAR-T) poiché l'ICANS include altri sintomi e riconosce altre immunoterapie cellulari, come gli anticorpi bispecifici, che possono avere effetti collaterali neurologici analoghi (Lee 2019).

Si stima che più del 60% dei pazienti trattati con cellule CAR-T possa sperimentare 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 associata alla terapia con cellule 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 presentarsi contemporaneamente a segni di CRS come l'ipotensione, o in pazienti che non hanno segni tipici di CRS o dopo la risoluzione della sindrome (Brudno 2019). Il rilascio sistemico di citochine e la gravità della CRS sono i fattori di rischio più chiaramente definiti per l'ICANS (Gust 2020).

Lo sviluppo della neurotossicità 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)
- Progetto CAR
- Approccio alla produzione di cellule CAR-T
- Regime di linfodeplezione (Gust 2018)

Sono in continua crescita studi basati sull'esperienza clinica nel riconoscimento e nella gestione della neurotossicità delle CAR-T. In uno studio condotto su 100 pazienti, l'ICANS di grado elevato era associata a un esito peggiore dopo la terapia con cellule CAR-T, sebbene reversibile, l'ICANS di grado ≥ 3 era associata a una sopravvivenza libera da progressione e significativamente più breve (Strati 2020). In un altro studio, il 52% of dei riceventi di cellule CAR-T ha sviluppato neurotossicità di grado 3 o 4, che si è scoperto essere associata a conte piastriniche più basse al momento della somministrazione delle cellule CAR-T, e in questo studio, la neurotossicità di grado 3-4, era correlata negativamente alla sopravvivenza globale (Karschnia 2019).

Manifestazioni cliniche

I sintomi o segni di ICANS possono essere progressivi. I sintomi precoci possono includere:

- Tremore
- Dysphagia
- Lieve difficoltà con il discorso espressivo (cioè indicare il nome degli oggetti)
- Compromissione dell'attenzione
- Apraxia
- Letargia in forma lieve
- Cefalea
- Cambiamenti visivi
- Debolezza generalizzata (Lee 2019; Gust 2018)

Il sintomo più prevalente è il declino cognitivo transitorio (Gust 2020). Sebbene possano presentarsi tremore e cefalea, sono considerati sintomi aspecifici, mentre l'afasia espressiva è un sintomo specifico e può progredire

Tabella 5. Sintomi, diagnosi e gestione di HLH/MAS

Sintomi/diagnosi	Trattamento
Febbre alta, disfunzione multiorgano, disturbi del SNC; alti livelli sierici di lattato deidrogenasi e bassi livelli di fibrinogeno; picco di ferritina sierica > 10.000 µg/l con CRS e due dei seguenti eventi: aumento di grado > 3 delle transaminasi sieriche o della bilirubina/ oliguria di grado > 3 o aumento della creatinina sierica; edema polmonare di grado >3 o evidenza istologica di emofagocitosi nel midollo osseo o negli organi; febbre, citopenia; insufficienza multiorgano	Trattamento di supporto organo-specifico; somministrare antibiotici ad ampio spettro, tocilizumab o siltuximab (agenti anti-IL6), corticosteroidi; monitorare lattato deidrogenasi, fibrinogeno, transaminasi, bilirubina, livelli di creatinina

SNC, sistema nervoso centrale; CRS, sindrome da rilascio di citochine
Fonti: Sandler 2020; Neelapu 2018

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

CARTOX-10 (Neelapu 2017)		**ICE** (Lee 2019)	
Orientamento: orientamento riguardo anno, mese, città, ospedale, presidente/primo ministro del paese di residenza	5 punti	**Orientamento:** orientamento riguardo anno, mese, città, ospedale	4 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
Scrittura: capacità di scrivere una frase standard (ad es. „Mi piace andare in bicicletta")	1 punto	**Capacità di eseguire comandi:** capacità di eseguire semplici comandi (es. „Mostrami 2 dita" o „Chiudi gli occhi e tira fuori la lingua")	1 punto
Attenzione: capacità di contare all'indietro da 100 di 10	1 punto	**Scrittura:** capacità di scrivere una frase standard (ad es. „Mi piace andare in bicicletta")	1 punto
		Attenzione: capacità di contare all'indietro da 100 di 10	1 punto

CARTOX-10, valutazione neurologica a 10 punti della tossicità associata alla terapia con cellule CAR-T
ICE, score di encefalopatia associata alle cellule immunitarie effettrici
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

Tabella 7. Grading del consenso 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 sponta-neamente	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. Stupor/coma
Seizure	N/A	N/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 baseline normale
Risultati motori[3]	N/A	N/A	N/A	Debolezza motoria focale profonda come emiparesi o paraparesi
ICP elevata/ edema cerebrale	N/A	N/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

ICE, score dell'encefalopatia associata alle cellule immunitarie effettrici; ICP, pressione intracranica; N/A, 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 mioclono associati a terapie con cellule immunitarie effettrici 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

fino all'afasia globale, che è caratterizzata da difficoltà espressive e ricettive per cui i pazienti appaiono vigili, ma sono muti e incapaci di seguire i comandi (Lee 2019).

L'edema cerebrale è la complicanza più grave, si verifica in circa l'1-2% dei pazienti ed è fatale nella maggior parte dei casi (Gust 2020).

La neurotossicità si instaura da 3 a 6 giorni circa dopo l'infusione di cellule CAR-T, di solito abbastanza rapidamente, con un picco in 7a giornata e risoluzione entro le giornate 14-21 (Gust 2020); anomalie persistenti sono poco comuni (Gust 2017). I sintomi gravi sono riscontrati più frequentemente con un esordio precoce della CRS e non è insolito che l'ICANS si sviluppi nell'ambito di una CRS in fase di miglioramento o risolta, avvalorando così l'ipotesi che il rilascio di citochine contribuisca allo sviluppo della neurotossicità (Gust 2020).

Diagnosi di neurotossicità

L'ASTCT ha recentemente sviluppato uno strumento di screening dell'encefalopatia, comprendente un elemento per valutare l'afasia recettiva riscontrata nei pazienti con ICANS. La presenza di afasia ricettiva è altamente indicativa dell'encefalopatia osservata nei pazienti con ICANS. Questo strumento contiene elementi del CARTOX-10, uno strumento di valutazione neurologica a 10 punti che incorpora elementi chiave del Mini-Mental State Examination (MMSE) per valutare alterazioni nel linguaggio, nell'orientamento, nella scrittura e nella concentrazione (Neelapu 2017). L'ASTCT ha aggiornato il CARTOX-10 aggiungendo una valutazione della capacità di eseguire comandi (**Tabella 6**).

Usando il consenso, ASTCT ha sviluppato uno schema di grading dell'ICANS in cui vengono considerati vari segni e sintomi di neurotossicità per stabilire la gravità dell'ICANS e il grado ICANS finale viene determinato in base all'evento più grave tra i diversi domini (**Tabella 7**).

Gestione della neurotossicità

La gestione ottimale della neurotossicità non è ancora definita. Come nel caso della CRS, la gestione della neurotossicità dovuta alla terapia con cellule CAR-T dipende dal grado di gravità (**Box 2**). Il trattamento con desametasone e altri corticosteroidi, che riduce il rischio di edema potenzialmente fatale, e misure di supporto (ad esempio farmaci antiepilettici), è l'opzione di prima linea, sebbene sussistano timori che la somministrazione di steroidi sistemici possa sopprimere la risposta al trattamento con cellule CAR-T. La somministrazione di idrocortisone intratecale per ridurre l'infiammazione e la chemioterapia ha evidenziato una risoluzione rapida e sostenuta dell'ICANS e nessuna complicanza a lungo termine in uno studio con numero di casi limitato (Shah 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. L'uso della profilassi delle crisi convulsive con levetiracetam o agenti antiepilettici profilattici varia tra le istituzioni; alcune possono iniziare questi agenti il giorno dell'infusione di cellule CAR-T, mentre altre preferiscono somministrarli all'esordio della tossicità neurologica (Rivera 2020).

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

La maggior parte delle istituzioni coinvolte nel trattamento del cancro dispone di protocolli standard per gestire efficacemente la TLS, che di solito includono un'idratazione aggressiva e la valutazione della somministrazione di rasburicase.

Citopenia e infezione

La citopenia può persistere oltre 30 giorni dopo l'infusione di CAR-T ed è associata a regimi di linfodeplezione e alla terapia con cellule CAR-T. L'eziologia della citopenia è incerta, ma probabilmente è legata all'attività CAR-T in corso e all'interruzione dell'emopoiesi con evidenza di ipocellularità mostrata frequentemente nell'esame del midollo osseo (**Tabella 8**) (Neelapu 2019). La citopenia, che si presenta principalmente come neutropenia e trombocitopenia, alla fine si risolve nella maggior parte dei pazienti.

Circa un quarto dei pazienti (23%) sperimenta infezioni dopo la terapia con cellule CAR-T, comprese infezioni fungine nel 5% a e infezioni potenzialmente fatali nel 4% (Hill 2018). L'infezione può essere dovuta a una soppressione immunitaria sottostante, agli effetti della

Box 2. Schema di grading della gravità della neurotossicità

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
Sollevare la testiera del letto ad almeno 30 gradi per minimizzare il rischio di aspirazione e migliorare il flusso venoso cerebrale
Sospendere l'assunzione orale di cibo, medicine, 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 aloperidolo con attento monitoraggio se il paziente è agitato
Prendere in considerazione l'uso di anti-IL-6 con tocilizumab 8 mg/kg EV o siltuximab 11 mg/kg EV se presente CRS

Grado 2
Trattamento di supporto, work-up neurologico e terapia anti-IL-6 come descritto per il Grado 1
Pulsossimetria continua e telemetria cardiaca per i pazienti trattati con axicabtagene ciloleucel
Desametasone 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 o siltuximab 11 mg/kg EV se associato a CRS concomitante
Considerare il trasferimento in UTI

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)

Grado 4
Controllare l'ICP trattando lo stato iperosmolare con mannitolo o cloruro di sodio ipertonico
Valutare la necessità di ventilazione meccanica
Terapia anti-IL-6
Corticosteroidi ad alte dosi fino al miglioramento al grado 1

CRS, sindrome da rilascio di citochine; CT, tomografia computerizzata; EEG, elettroencefalogramma; ICP, pressione intracranica; UTI, unità di cura intensiva; RM, risonanza magnetica
Fonti: Rivera 2020; Anderson 2019; Neelapu 2018

linfodeplezione o essere la conseguenza della tossicità „on-target off-tumor" che determina la deplezione delle cellule B (Hirayama 2019).

Aplasia delle cellule B e ipogammaglobulinemiax

Le cellule CAR-T CD19-specifiche hanno come target le cellule B normali, il che può determinare l'aplasia delle cellule B ed è un effetto avverso previsto e comune delle cellule CAR T anti-CD19 (Brudno 2016). L'aplasia delle cellule B e l'ipogammaglobulinemia possono durare da 2 mesi a più di 2 anni dopo la terapia con cellule CAR-T (Brudno 2016) e possono portare a una sorveglianza della malattia a lungo termine e probabilmente prevenire recidive (Maus 2016). L'eliminazione CTL019-mediata dei

Tabella 8. Valutazione e gestione di citopenie e infezioni

	Valutazione	Trattamento
Citopenie	Come da politiche istituzionali: monitorare il paziente per segni/sintomi di emorragia, anemia, infezione	Monitorare l'emocromo; somministrazione di G-CSF per la neutropenia; infusione a scopo profilattico di IVIG; trasfusione di emoderivati per supportare anemia e trombocitopenia
Infezione	Monitorare lo stato obiettivo (almeno ogni 4 ore se paziente ospedalizzato); CBC con CMP differenziale; colture ematiche/urine se è presente febbre; imaging mirato in base ai sintomi dell'infezione	Terapia antibiotica empirica ad ampio spettro; agenti antimicrobici profilattici se neutropenia prolungata di grado 4; acetaminofene e coperte refrigeranti per febbre/rigidità corporea; fluidi endovenosi; seguire i protocolli istituzionali per la prevenzione e la gestione delle infezioni

CBC, emocromo completo; CMP, pannello metabolico completo; G-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti; IVIG, immunoglobulina per via endovenosa
Fonti: Brudno 2019; Neelapu 2019

precursori normali che esprimono CD19 e delle cellule B in maturazione è una tossicità on-target off-tumor. Come profilassi dall'infezione, può essere necessaria un'infusione intermittente di immunoglobulina in pool (immunoglobulina EV [IgG]) (Bonifant 2016; Brudno 2016). I pazienti devono essere monitorati per l'infezione e devono essere adottate precauzioni.

Cardiac

L'insufficienza cardiaca transitoria e l'aritmia transitoria sono state associate alla terapia con cellule CAR-T e in combinazione con la CRS (Novartis 2018). A causa dell'alto rischio di aritmie, si consiglia il monitoraggio cardiaco con telemetria dall'inizio della terapia con cellule CAR-T fino alla risoluzione di qualsiasi sintomo emergente di CRS (Neelapu 2018).

Prospettive future

L'approvazione delle terapie con cellule CAR-T CD19 è stata concessa sulla base di un numero relativamente piccolo di pazienti da studi di fase 2 a braccio singolo. La quantità limitata dei dati attuali significa che sarà necessario raccogliere altri dati sulla tossicità e sugli esiti nei pazienti, specialmente sulla potenziale genotossicità a lungo termine, e che dovranno essere rivisti a intervalli regolari dopo il trattamento. Analogamente, la gestione delle tossicità delle cellule CAR-T è nella sua fase iniziale, evidenziando la necessità di sviluppare scale di classificazione universali per la CRS e la tossicità neurologica al fine di formulare linee guida meglio generalizzabili per la gestione delle tossicità.

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).

Le implicazioni in termini di costi e la complessità delle terapie con cellule T autologhe impediscono un'applicazione più ampia di queste terapie. Lo sviluppo di prodotti „off the shelf" potrebbe essere possibile nel prossimo futuro. La sfida principale nello sviluppo di cellule T off-the-shelf consiste nell'evitare il rigetto del sistema immunitario sia in direzione host-versus-graft sia graft-versus-host (giugno 2018). È in corso la valutazione di terapie con cellule CAR-T autologhe.

Riferimenti bibliografici

Anderson K, Latchford T. Tossicità associate: valutazione e gestione relative alla terapia con cellule CAR-T. Clin J Oncol Nrsg 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

Buechner, J. et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: an update to the interim analysis. In 22nd Congress of the European Hematology Association S476 (Madrid, Spain, 2017).

Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) Immune Effector Cell Standards. Prima edizione, versione 1.1. 2018a; Disponibile presso: file:///C:/Users/Carol%20Krcmar/Downloads/STS_5_2_014_FACT_IEC_1stEdition_Version1_1_Standards_R0_03012018_WithCover.pdf. Accesso aprile 2021

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 Accreditation Manual. Versione 7.0, 2018b

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

Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood–brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. Cancer Discov. 2017; 7:1404–19

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

Hirayama AV, Turtle CJ. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy. Am J Hematol 2019; 94:S42-S49

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

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. N Engl J Med 2018; 379:64-73

Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, et al. Clinical presentation, management and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR-T cells. Blood 2019; 133:2212-2221

Kymriah 2021. Summary of Product Characteristics. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Accesso maggio 2021

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

Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2018. https://www.hcp.novartis.com/globalassets/migration-root/hcp/eg-plus-assets/kymriah/kymriah_ref_physician_guide_digital.pdf. Accesso maggio 2021

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

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

Perica, K., Curran, K.J., Brentjens, R.J., & Giralt, S.A. Building a CAR garage: 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

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

Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science 2015; 348:62–68

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

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019; 380:45–56

Shah NN, Johnson BD, Fenske TS, et al. Intrathecal chemotherapy for management of steroid-refractory CAR-T-cell associated neurotoxicity syndrome. Blood Adv 2020; 4:2119-2122

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

Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR-T-cell therapy. Clin J Oncol Nrsg 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

Titov A, Petukhov A, Staliarova A. et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. Cell Death Dis 2018; 9:897. doi: 10.1038/s41419-018-0918-x

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 2020; 105:297-316

Yescarta 2020. Summary of Product Characteristics. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Accesso maggio 2021

I fatti in breve

- 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
- Si raccomanda un monitoraggio regolare dei pazienti per il riconoscimento di recidive del tumore ematologico primario e di nuove complicanze come i secondi tumori maligni
- I costi finanziari diretti e indiretti 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

Modulo V: Monitoraggio del follow-up e implicazioni psicosociali

I. Introduzione
II. Complicanze a medio termine della terapia con cellule CAR-T
    A. COVID-19
III. Complicanze a lungo termine della terapia con cellule CAR-T
IV. Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver
V. Qualità della vita, disagio psicosociale e sopravvivenza al cancro
VI. Aspetti finanziari della terapia con cellule CAR-T

Introduzione

La novità della terapia con cellule CAR-T e il numero limitato di pazienti trattati finora con questa nuova terapia rendono difficile identificare gli effetti avversi a lungo termine del trattamento. Uno studio di follow-up ha segnalato rare occorrenze di effetti avversi, eccetto la deplezione delle cellule B e l'ipogammaglobulinemia, ≥ 3 anni dopo il trattamento in un piccolo gruppo di pazienti (Cappell 2020). Poiché la CAR-T rappresenta una nuova classe di terapia, i prodotti attualmente approvati richiedono una stretta sorveglianza post-marketing. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ad esempio, richiede la raccolta di dati di follow-up di 15 anni dei pazienti trattati al fine di garantire che la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di questi trattamenti prosegua a lungo termine.

Anche se è noto che la maggior parte delle tossicità secondarie alla terapia con cellule CAR-T si risolve prima di 30 giorni, alcune possono persistere oltre questo tempo e alcune complicanze possono presentarsi per la prima volta anche dopo 30 giorni. Determinanti comuni della tossicità tardiva sono l'età, le terapie precedenti, il tipo di tumore, le tossicità acute e il costrutto CAR.

Attualmente non esistono linee guida cliniche per definire il trattamento a lungo termine dopo la terapia con cellule CAR-T, sia che si tratti del piano di sorveglianza per futuri tumori maligni, di eventi legati al sistema immunitario, della gestione ottimale delle citopenie persistenti e dell'ipogammaglobulinemia, sia di misure per identificare e affrontare problemi neurologici e psichiatrici a esordio tardivo (Hossain 2020). L'assenza di tali linee guida rende necessario e importante per le istituzioni che somministrano la terapia CAR-T sviluppare e implementare i propri standard istituzionali di pratica cui attenersi.

Complicanze a medio termine della terapia con cellule CAR-T

Per la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) e il Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) le complicanze a medio termine della CAR-T sono quelle che si manifestano dal 28° al 100° giorno post-infusione (Yakoub-Agha 2019). Molte di queste tossicità si manifestano comunemente nel periodo immediatamente successivo all'infusione di cellule CAR-T. Altre, come la malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD), che è associata alla terapia allogenica con cellule CAR-T, possono presentarsi successivamente, ma la loro frequenza

Tabella 1. Sequele potenziali a medio termine

Sequele	Segni/sintomi	Trattamento
Sindrome da attivazione dei macrofagi ritardata o secondaria/linfoistiocitosi emofagocitica [vedere Modulo 4]	In concomitanza con la CRS possono svilupparsi febbre alta e persistente, epatosplenomegalia, linfoadenopatia, pancitopenia, coagulopatia fibrinolitica, livelli elevati di ferritina	Misure di supporto; somministrazione di tocilizumab, steroidi; attenersi ai protocolli di trattamento standard, se disponibili
Aplasia delle cellule B ipogammaglobulinemia [vedere Modulo 4]	Febbre, brividi (segni/sintomi di infezione)	IVIG; passaggio alle immunoglobuline sottocutanee dopo 6 mesi; profilassi delle infezioni
Infezioni [vedere Modulo 4]	Infezioni virali del tratto respiratorio comuni; febbre, brividi, respiro corto, tachicardia	Somministrazione di agenti antimicrobici/antivirali; misure di supporto
Sindrome da lisi tumorale (TLS,Tumor Lysis Syndrome) [vedere Modulo 4]	Iperpotassiemia, iperfosfatemia, iperuricemia	Allopurinolo per trattamento profilattico; attenersi ai protocolli di trattamento standard
CRS [vedere Modulo 4]	Febbre, ipotensione, ipossia	Attenersi ai protocolli di trattamento standard a seconda del grado
GvHD (nei riceventi di HCT allogenico)	Rash, bruciore/rossore cutaneo; nausea, vomito, crampi addominali, perdita di appetito, diarrea; ittero	Steroidi; attenersi ai protocolli di trattamento standard, se disponibili
Fatigue	Sensazioni di stanchezza cronica/mancanza di energia; cefalea, vertigini	Esercizio fisico, yoga, meditazione, Pilates, massoterapia; periodi pianificati di riposo durante il giorno

CRS, sindrome da rilascio di citochine; GvHD, malattia del trapianto contro l'ospite; HCT, trapianto di cellule staminali emopoietiche; IVIG, immunoglobulina per via endovenosa; TLS, sindrome da lisi tumorale
Fonti: Sandler 2020; Yakoub-Agha 2019; Brudno 2019

Tabella 2. Raccomandazioni dell'EBMT per i test di monitoraggio delle complicanze a medio termine

Test	Rationale
CBC, profilo biochimico, LDH, fibrinogeno, CRP	Test standard di follow-up per il monitoraggio della condizione
CMV, EBV, adenovirus	Monitorare la riattivazione virale
Immunoglobuline quantitative o elettroforesi delle sieroproteine	Valutare l'immunoricostituzione
Immunofenotipizzazione del sangue periferico (CD3/4/8/16+56/19)	Monitorare l'immunorecupero; utile per gestire la profilassi anti-infettiva
Monitoraggio delle cellule CAR-T (monitoraggio delle cellule CAR-T anti-CD19)	Persistenza delle cellule CAR-T

CBC, conta ematica completa; CMV, citomegalovirus; CRP, proteina C-reattiva; EBV, virus Epstein-Barr; LDH, lattato deidrogenasi
Adattato da: Yakoub-Agha 2019

è relativamente bassa. L'ipogammaglobulinemia, una conseguenza dell'aplasia delle cellule B, si presenta in tutti i pazienti rispondenti al trattamento e può persistere per diversi anni come marcatore per monitorare nel tempo l'attività delle cellule CAR-T CD19-specifiche (Yakoub-Agha 2019). I pazienti con aplasia delle cellule B sono a maggior rischio di infezioni. A parte la profilassi con IVIG, finora non sono state pubblicate raccomandazioni chiare per il trattamento o la prevenzione dell'ipogammaglobulinemia grave (**Tabella 1**).

Può essere difficile distinguere i sintomi di una complicanza da quelli di un'altra; ad esempio, la febbre come sintomo di infezione e la febbre dovuta alla sindrome da rilascio di citochine (CRS). Test di laboratorio e test diagnostici approfonditi possono essere utili per la differenziazione tra due o più complicanze e per poter confermare e trattare in modo appropriato una condizione (**Tabella 2**).

Vaccini COVID-19

La portata e l'ampiezza estremamente variabili della pandemia di SARS-CoV-2 rendono difficile fornire informazioni aggiornate sulle raccomandazioni per i vaccini COVID-19 nei pazienti trattati con la terapia con cellule CAR-T. Attualmente non sono disponibili dati sulla capacità di qualsiasi vaccino approvato di indurre risposte immunitarie in pazienti trattati con cellule CAR-T. Pertanto, in questi pazienti è necessario continuare a seguire le linee guida per limitare il loro rischio di esposizione. La vaccinazione anti-COVID-19 deve avere la priorità su qualsiasi vaccinazione regolare e il vaccino deve essere somministrato da solo (EBMT 2021). Nei pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione COVID-19 prima della terapia con cellule CAR-T, è probabile che la procedura di linfodeplezione abbia cancellato tutta la memoria immunitaria e che questi pazienti debbano

Tabella 3. Eventi potenziali a lungo termine dopo la terapia con cellule CAR-T

Evento	Gestione
Citopenia	Monitoraggio frequente della CBC con conta differenziale; supporto del G-CSF e trasfusione di RBC e piastrine all'occorrenza
Ipogammaglobulinemia	Monitorare mensilmente i livelli di immunoglobuline; IVIG se infezioni ricorrenti; considerare IVIG per livello di IgG < 200 mg/dl, soprattutto se anche il livello di IgA è basso
Infezioni	Profilassi antimicrobica e vaccinazioni (cioè, aciclovir o valacyclovir per HSV e VZV)
Tumori maligni secondari	Monitoraggio frequente per SMD e tumori della pelle; screening per tumori solidi come da raccomandazioni per la popolazione generale
Disturbi neurologici	Raccogliere l'anamnesi ed eseguire l'esame obiettivo a ogni visita di follow-up
Disturbi autoimmuni	Raccogliere l'anamnesi ed eseguire l'esame obiettivo a ogni visita di follow-up
GVHD (pazienti con precedente o successivo allo HCT)	Monitoraggio frequente per segni e sintomi di GvHD acuta e cronica
Fertilità	Consultazione con un endocrinologo specializzato nella preservazione della fertilità prima del regime di linfodeplezione

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; IVIG, immunoglobulina per via endovenosa; MDS, sindrome mielodisplastica; RBC, globuli rossi; VZV, virus varicella-zoster
Fonte: Jain 2019; Buitrago 2019

essere vaccinati come pazienti naïve per COVID-19. La vaccinazione COVID-19 deve essere posticipata se l'aplasia delle cellule B si è verificata prima di sei mesi dal trattamento (EBMT 2021).

Complicanze a lungo termine della terapia con cellule CAR-T

Si sa poco sulle complicanze a lungo termine della CAR-T, poiché solo una piccola coorte di pazienti è stata seguita per più di 2 anni. Si definiscono complicanze a lungo termine della CAR-T quelle che si manifestano a partire dal 100° giorno e oltre dall'infusione (Yakoub-Agha 2019). Oltre al rischio di recidiva della loro neoplasia ematologica primaria, i riceventi di terapia cellulare sono a rischio di sviluppare nuove complicanze nelle settimane immediatamente successive all'infusione delle cellule, ad esempio secondi tumori maligni, così come disturbi neurologici e altri disturbi ematologici. Per questo motivo, i pazienti devono essere monitorati per individuare effetti tardivi ogni tre mesi dopo 100 giorni fino a 1 anno e successivamente su base annuale (Yakoub-Agha 2019).

La complicanza principale è l'immunosoppressione grave a lungo termine conseguente alla chemioterapia linfodepletante e/o a un precedente trattamento oncologico (**Tabella 3**). Il targeting di CD19 può indurre una deplezione prolungata delle cellule B a seconda della persistenza altamente variabile delle cellule CAR-T, con conseguente ipogammaglobulinemia, in particolare nei bambini (Maude 2018).

Al momento, non si hanno sufficienti prove cliniche per concludere che i pazienti trattati con la terapia CAR-T possono guarire dal loro tumore ematologico. Pertanto, la gestione del follow-up include un attento monitoraggio dell'evidenza della malattia recidivata e delle possibili conseguenze tardive del trattamento. A causa del numero limitato di pazienti che hanno ricevuto questo trattamento, attualmente non sono disponibili raccomandazioni di trattamento standard per i pazienti con malattia recidivata o progressione della malattia dopo la terapia con cellule CAR-T.

Le principali preoccupazioni riguardanti le potenziali complicanze a lungo termine della terapia CAR-T includono successivi tumori maligni e nuova incidenza o esacerbazione di disturbi neurologici o autoimmuni (Jain 2019). In teoria, i tumori maligni secondari possono derivare dall'uso di vettori retrovirali e lentivirali per il trasferimento del gene CAR nel genoma dell'ospite (Jain 2019). L'integrazione casuale del gene esogeno nel genoma dell'ospite può causare l'interferenza di importanti geni dell'ospite nel sito di integrazione, compreso il rischio di attivazione di proto-oncogeni o di inattivazione di geni oncosoppressori, con il rischio di mutagenesi inserzionale. Questa manipolazione genetica delle cellule ha indotto le agenzie di regolamentazione a imporre agli operatori sanitari il follow-up dei pazienti che hanno ricevuto cellule CAR-T per 15 anni.

Le tossicità ematologiche dopo la terapia CAR-T possono avere una durata prolungata, che in uno studio è risultata indipendente dall'effetto mielotossico del regime di linfodeplezione (Fried 2019) (**Tabella 4**). Questi autori hanno riscontrato la comparsa di un secondo evento di neutropenia e alcuni casi di trombocitopenia indipendentemente dalla terapia linfodepletante o dalla CRS/linfoistiocitosi emofagocitica, ma questi eventi erano piuttosto correlati al precedente trapianto di cellule staminali, come probabile conseguenza di una scarsa riserva

Tabella 4. Citopenie presenti al follow-up dopo axi-cel

	Giorno 180	Giorno 270	Giorno 360
Leucopenia di grado 3-4 Qualsiasi leucopenia	16.7% (7/42) 64.3% (27.42)	9.4% (3/32) 56.3% (18/32)	3.2% (1/31) 51.6% (16/31)
Neutropenia di grado 3-4 Qualsiasi neutropenia	11.9% (5/42) 42.9% (18/42)	9.4% (3/32) 37.5% (12/32)	9.7% (3/31) 25.8% (8/31)
Anemia di grado 3-4 Qualsiasi anemia	7.1% (3/42) 31% (13/42)	3.1% (1/32) 31.3% (10/32)	3.2% (1/31) 22.6% (7/31)
Trombocitopenia di grado 3-4 Qualsiasi trombocitopenia	4.8% (2/42) 45.2% (1/42)	3.1% (1/32) 43.8% (14/32)	3.2% (1/31) 38.7% (12/31)
Qualsiasi citopenia di grado 3-4 Citopenia di qualsiasi grado	19% 8/42) 81% (34/82)	9.4% (3/32) 71.9% (23/32)	9.7% (3/31) 67.7% (21/31)

Fonte: Logue 2021

midollare, e al grado di CRS. In questo studio non sono stati osservati eventi infettivi importanti e nessun evento emorragico importante rispettivamente con neutropenia o trombocitopenia tardiva. In uno studio, la presenza di CRS di grado ≥ 3 era l'unico fattore indipendentemente associato alla comparsa di qualsiasi infezione, anche se non è chiaro se la CRS stessa o l'intervento farmacologico per il suo trattamento (cioè, tocilizumab o corticosteroidi) contribuiscano a questo rischio maggiore (Park 2018).

Gli eventi avversi che si sono verificati o sono durati oltre 90 giorni dall'ultima infusione di cellule CAR-T in pazienti con NHL recidivante/refrattario e CLL comprendevano disturbi ematologici (11%) di cui il 7% era pancitopenia, nuovo tumore maligno (14%) (sindrome mielodisplastica, tumore della pelle non melanoma, cancro della vescica non invasivo e disturbi neuropsichiatrici e cardiaci; 8% ciascuno) (Cordeiro 2018). Nel 41% dei pazienti è stata documentata una grave ipogammaglobulinemia o una sostituzione delle IgG dopo 90 giorni dall'ultima infusione di cellule CAR-T e nel 74% dei pazienti si sono verificate infezioni. La conclusione di questi autori è che molti effetti a lungo termine della CAR T possono essere correlati al precedente trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Si consiglia di interpretare con cautela questi risultati dello studio poiché il periodo di follow-up di 2,5 anni non è con ogni probabilità sufficiente per stimare la frequenza di tumori maligni secondari dopo la CAR-T; inoltre, altri fattori, come la terapia citotossica prima della CAR-T, possono svolgere un ruolo (Penack 2020).

Attualmente sono due i report pubblicati sugli effetti tardivi della terapia con cellule CAR-T. Secondo uno studio di Cordeiro et al. (2018), il follow-up dei pazienti (tempo mediano 23 mesi) ha evidenziato: 20% con citopenie in corso che richiedono supporto con G-CSF o trasfusioni di globuli rossi o piastrine oltre 90 giorni dopo l'infusione di CAR-T; 8 con successivi tumori maligni; disturbi neuropsichiatrici documentati in 5 pazienti, 5 con eventi cardiovascolari, 4 con disfunzione renale, 3 con disturbi respiratori. L'ipogammaglobulinemia grave oltre il giorno 90 dopo l'ultima infusione di cellule CAR-T è stata riportata in 24 pazienti, in 40 pazienti è stata documentata un'infezione, per 25 di loro è stato necessario il ricovero in ospedale. Secondo le conclusioni degli autori, gli effetti a lungo termine della CAR-T sono accettabili, la maggior parte degli effetti non erano gravi e molti erano molto probabilmente correlati a terapie precedenti o successive, come l'HCT prima o dopo la terapia con cellule CAR T (Cordeiro 2018).

Schuster et al (2021), riportando i risultati a lungo termine dello studio JULIET (tempo mediano 40 mesi), hanno identificato come eventi avversi più frequenti di grado 3-4 l'anemia (39% dei pazienti), la diminuzione della conta dei neutrofili (34%), la diminuzione della conta delle piastrine (28%), CRS (23%) e l'ipofosfatemia (13%). Il tempo mediano fino alla risoluzione fino alla risoluzione della prima CRS era di 7 giorni e il tempo mediano fino alla risoluzione di tutti gli eventi neurologici gravi era di 13 giorni. Diciannove su 23 pazienti con eventi neurologici presentavano inoltre CRS. Elevate concentrazioni di lattato deidrogenasi pre-infusione di CART-T erano associate in modo indipendente a CRS grave e la CRS grave era associata eventi neurologici gravi. I pazienti che rispondevano al trattamento (con una risposta completa o parziale) mostravano miglioramenti clinicamente significativi nella qualità della vita correlata alla salute riferita dal paziente.

Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

Al momento, solo istituzioni e centri specializzati certificati possono somministrare la terapia con cellule CAR-T, il che significa che i pazienti e i loro caregiver spesso devono recarsi in un centro sconosciuto per la terapia. Essere curati in un ambiente estraneo può essere stressante per i pazienti. La separazione dalla famiglia o da altre reti di supporto può accrescere l'ansia. È importante che pazienti e caregiver comprendano la necessità di contattare un operatore sanitario nel caso di un cambiamento del loro stato di benessere non solo nell'immediato periodo post-infusione, ma anche per mesi e persino anni dopo la terapia con cellule CAR-T. Fortunatamente, molti centri che somministrano la terapia con cellule CAR-T hanno creato un ruolo di coordinatore della terapia; una persona designata responsabile del coordinamento della programmazione degli appuntamenti e della gestione della cura del paziente tra il team multidisciplinare e il medico e/o oncologo inviante del paziente.

Fornire ai pazienti una wallet card, cioè una tessera nella quale viene identificato il prodotto specifico a base di cellule CAR-T che hanno ricevuto e in cui vengono fornite informazioni sull'oncologo curante (Taylor 2019), può essere una valida soluzione per garantire la somministrazione di un trattamento appropriato in caso di emergenza. Ai pazienti va raccomandato di portare questa tessera sempre con sé e a mostrarla ogni volta che si presentano con sintomi in un centro diverso da quello in cui hanno ricevuto il trattamento.

Qualità della vita, disagio psicosociale e sopravvivenza al cancro

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 della recidiva, dopo il fallimento di due o più trattamenti precedenti, è comprensibile. Inoltre, i pazienti e i loro caregiver spesso nascondono i malintesi riguardo alla loro prognosi, il che interferisce con la loro capacità di impegnarsi in un processo decisionale informato riguardo alle loro cure (Odejide 2020).

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 condividono i loro obiettivi di cura hanno maggiori probabilità di ricevere cure compatibili con le loro preferenze e anche di migliorare la loro QoL. Per i pazienti deceduti a causa di tumori ematologici e che avevano partecipato alla discussione sugli obiettivi di cura più di un mese prima del loro decesso esistevano maggiori probabilità di ricevere una cura contro il cancro meno intensa in prossimità della morte ed era più probabile che entrassero in hospice più di 3 giorni prima del loro decesso (Odejide 2020). Secondo le conclusioni di questi autori, le iniziative volte a promuovere un'assistenza centrata sul paziente che rispetti le preferenze individuali alla fine della vita possono essere attuate attraverso discussioni tempestive sugli obiettivi di cura che hanno luogo durante le visite ambulatoriali del paziente e coinvolgono gli oncologi ematologici (Odejide 2020).

Distress psicosociale

Poiché le indicazioni per l'uso della terapia con cellule CAR-T includono la malattia refrattaria o recidivata con la terapia standard, i pazienti e le loro famiglie hanno dovuto confrontarsi con 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. Uno studio recente ha segnalato una prevalenza di ansia e sintomi depressivi rispettivamente del 13,8% e del 40% nei pazienti ricoverati con tumori maligni ematologici alla 4ª settimana dopo la terapia con cellule CAR-T (Dai 2021). I fattori associati a un minor rischio di sintomi d'ansia erano l'istruzione di scuola superiore e più avanzata, e l'età media. Un rischio maggiore di sintomi depressivi era associato all'età più avanzata, alle occupazioni non manuali prima della malattia e alla spesa sanitaria più alta, mentre un rischio minore di depressione era associato alla residenza della famiglia in zone rurali e al fatto di essere assistiti dal coniuge (Dai 2021). Risultati simili sono stati riferiti in un altro studio con almeno un esito neuropsichiatrico negativo e clinicamente significativo (ansia, depressione o difficoltà cognitive) riportato dal 50% dei pazienti a una mediana di 3 anni dopo la terapia CAR-T (Ruark 2020). Questi autori hanno identificato come possibili fattori di rischio per problemi neuropsichiatrici a lungo termine l'età più giovane, l'ansia o la depressione pre-terapia con cellule CAR-T e la neurotossicità acuta.

Per contro, uno dei pochi studi per valutare gli effetti della terapia con cellule CAR-T sulla QoL correlata alla salute ha mostrato benefici duraturi e clinicamente significativi della QoL correlata alla salute riferiti dai pazienti che hanno risposto al tisa-cel (Maziarz 2020). Questi miglioramenti su diverse sottoscale erano evidenti al mese 3 e sono stati mantenuti per tutto il mese 18.

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. I familiari, gli amici e i caregiver sono inclusi nelle definizioni di sopravvivenza, poiché nella maggior parte dei casi il cancro non viene vissuto da soli.

Anche se non è possibile prevenire tutti gli effetti tardivi del trattamento, un attento monitoraggio può aiutare a riconoscere e trattare i problemi in modo rapido, il che può ridurre la loro gravità e l'impatto sulla QoL del paziente.

Le conseguenze psicologiche dell'essere un sopravvissuto al cancro possono includere depressione e ansia, disturbo da stress post-traumatico (PTSD), paura delle recidive, ritorno al lavoro e problemi finanziari (Shapiro 2018). 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).

La parola distress è stato 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 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).

Il numero di pazienti anziani che sopravvivono a una diagnosi di cancro è in continuo aumento. Questa

particolare popolazione pone delle sfide ai sistemi sanitari e quando si chiede ai pazienti 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. Gli strumenti di valutazione specifici per lo screening dei problemi nei pazienti anziani permettono di identificare con maggiore precisione gli effetti tardivi del trattamento in questa popolazione.

La promozione della salute è fondamentale per migliorare la salute e il benessere, specialmente per i sopravvissuti al cancro. Mettere in pratica la promozione della salute può includere misure come:

- Gestione del peso
- Aumento dell'attività fisica
- Una dieta sana
- Cessazione del fumo
- Riduzione del consumo di alcol

Esigenze dei caregiver

Ai pazienti trattati con cellule CAR-T viene richiesto, nella maggior parte delle istituzioni, di avere un caregiver durante il periodo di recupero. Lo stadio spesso avanzato della malattia al momento del trattamento significa che questi pazienti dipendono dall'assistenza di altri per svolgere le attività della vita quotidiana. Anche se danno supporto fisico ed emotivo al sopravvissuto al cancro, questi caregiver spesso sperimentano essi stessi effetti negativi sulla salute e stress emotivo, come l'angoscia dovuta alla malattia recidivata/refrattaria del paziente e l'incertezza sugli esiti della terapia con cellule CAR-T (Barata 2021).

I caregiver sperimentano gli stessi problemi dei sopravvissuti al cancro: spossatezza, insonnia, perdita di forza fisica, perdita di appetito e di peso, depressione, ansia, disturbo da stress post-traumatico (PTSD) e perdita di reddito (Girgis 2013). Le esigenze del caregiver cambiano di pari passo con le esigenze mutevoli del destinatario delle cure. Tuttavia, 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 con cellule CAR-T, ad esempio, un peggiore stato di salute del paziente era associato a una peggiore depressione e distress del caregiver nel tempo (Barata 2021). Questi risultati dello studio suggeriscono che l'identificazione precoce e il rinvio a un supporto appropriato, come un assistente sociale o uno psicologo, sono necessari per questo gruppo di caregiver. {I risultati evidenziano inoltre 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 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). Anche se il costo del trattamento di per sé è elevato, l'accumulo di costi accessori, come i costi di trasporto, l'alloggio in caso di trasferimento per il trattamento e le spese quotidiane possono essere proibitivi. 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)

L'onere finanziario del trattamento del cancro, specialmente la terapia con cellule CAR-T, non è solo una preoccupazione economica, ma una situazione che può causare distress acuto e comportare sequele psicologiche. I pazienti e le loro famiglie vanno incoraggiati a chiedere una consulenza finanziaria e a essere dotati di risorse che possano fornire assistenza (**Box 1**). Da notare che le assicurazioni sanitarie in alcuni paesi pagano i costi della terapia con cellule CAR-T.

Box 1. 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 con le cellule CAR-T.
- I pazienti devono essere indirizzati e incoraggiati a cercare e 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

Adattato da: Buitrago 2019

Riferimenti bibliografici

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, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR-T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. Blood Rev 2019; 34:45-55

Buitrago J, Adkins S, Hawkins M, et al. Adult survivorship: considerations following CAR-T-cell therapy. Clin J Oncol Nrsg 2019; 23(Suppl):42-48

Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-term follow-up of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. J Clin Oncol 2020; 38:3805-3815

Cordeiro A, Bezerra ED, Hill JA, Turtle CJ, Maloney DG, Bar M. Late effects of CD19-targeted CAR-T cell therapy. Blood. 2018;132:223.

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

European Bone Marrow Transplant. COVID-19 and BMT: Vaccine Recommendations. Disponibile al'indirizzo: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-05/COVID%20vaccines%20version%206.02%20-%202021-05-28.pdf. Accesso: agosto 2021

Fried S, Abvigdor A, Bielorai B, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. Bone Marrow Transplant 2019; 54:1643–1650

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

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

Hossain NM, Nishimura MI. Late events after CD-19 CAR-T treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26:e1-e2

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

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

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

National Cancer Institute. Financial toxicity (financial distress) and cancer treatment (PDQ®)—Health professional version. 2018. Recuperato da https://www.cancer.gov/about -cancer/managing-care/track-care-costs/financial-toxicity-hp-pdq. Accesso maggio 2021

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

Park JH, Romero FA, Taur Y, et al. Cytokine release syndrome grade as a predictive marker for infections in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with chimeric antigen receptor T cells. Clin Infec Dis 2018; 67:533-540

Penack O, Koenecke C. Complications after CD19+ CAR-T cell therapy. Cancers 2020; 12:3445; https://doi.org/10.3390/cancers12113445

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, 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

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

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

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

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

I fatti in breve

- La terapia con cellule CAR-T rappresenta un cambiamento positivo nel trattamento della LLA recidivante/refrattaria nei bambini e nei giovani adulti, ma è associata a tossicità specifiche e 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 può 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
- I secondi tumori correlati al trattamento e le condizioni mediche coesistenti sono i problemi più urgenti per i sopravvissuti al cancro pediatrico

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

I. Introduzione
II. Indicazioni
    A. Risultati dello studio
III. Selezione del paziente
    A. Screening per infezioni
IV. Preparazione per la somministrazione di cellule CAR-T nel centro pediatrico
    A. Leucoaferesi
    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 della famiglia e del paziente
    D. Gestione delle reazioni all'infusione
VI. Riconoscimento e gestione delle tossicità del trattamento
VII. Sequele psicosociali del trattamento e qualità della vita
VIII. Complicanze a lungo termine e follow-up
    A. Monitoraggio delle complicanze a lungo termine
    B. Effetti tardivi del trattamento pediatrico
IX. Monitoraggio delle complicanze a lungo termine
X. Prospettive future
Riferimenti bibliografici

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, il follow-up e il trattamento a lungo termine.

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 (HCT) (NCIa). Nel periodo compreso tra il 1975 e il 2010, la sopravvivenza a 5 anni per LLA è aumentata dal 60% al 90% circa per i bambini di età inferiore ai 15 anni e dal 28% a più del 75% per gli adolescenti dai 15 ai 19 anni (Howlader 2015), con una tendenza definita alla riduzione della sopravvivenza globale con l'aumentare dell'età (Buchanan 2000).

Circa il 2-3% dei pazienti presenterà 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 (NCIa). 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 Ph-negativa (NCIa). 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 leucoaferesi. 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 della 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 T esprimenti un recettore chimerico per l'antigene (CAR) con target CD19 è una strategia terapeutica per i pazienti pediatrici LLA-B con malattia refrattaria o per quelli in seconda o successiva recidiva (NCIa). 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. Nel 2017 la FDA (US Food and Drug Administration) ha approvato la prima terapia a base di cellule CAR-T con tisagenlecleucel (tisa-cel, un agente con target CD19), che è stata associata a un tasso di risposta globale di quasi il 90% tra i pazienti fino a 25 anni con 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). Da alcune evidenze risulta che i pazienti trattati con cellule CAR-T possono mantenere una remissione a lungo termine senza successivo HCT (Nishikawa 2012). Sebbene questa terapia rappresenti un cambiamento nel trattamento del cancro nella popolazione pediatrica, è associata a tossicità uniche, che possono portare a un deterioramento cardiorespiratorio e/o neurologico molto rapido e potenzialmente letale (Mahadeo 2019). Anche se gli effetti collaterali riportati di questo trattamento possono essere gravi, sono reversibili (NCIa).

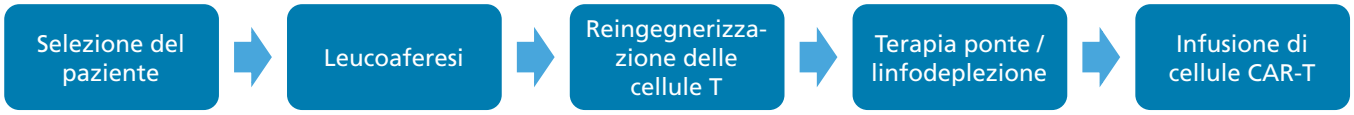


Figura 1. Fasi della somministrazione della terapia con cellule CAR-T.

Tabella 1. Risultati principali dello studio di fase 2 ELIANA in pazienti pediatrici/giovani adulti (N=75)

Variabile	Risultati
Tasso di remissione globale (ORR) entro 3 mesi Remissione completa (CR)	81% 60%
Sopravvivenza globale a 6 mesi Sopravvivenza globale a 12 mesi	90% 76%
Eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 - 4[1] CRS CRS di grado 4 Neurotossicità Neurotossicità di grado 3 (nessun grado 4)	73% 77% 25% 40% 13%
Trombocitopenia di grado 3 - 4, non risolta entro il giorno 28 Neutropenia di grado 3 - 4, non risolta entro il giorno 28 Probabilità di aplasia delle cellule B a 6 mesi	41% 53% 83%

CRS, sindrome da rilascio di citochine
[1]Eventi avversi che si manifestano entro 8 settimane dall'infusione di CAR-T
Fonte: Maude 2018

Risultati dello studio

Lo studio registrativo di fase 2, multicentrico, ELIANA, condotto in pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA-B recidivante/refrattaria ha fornito l'evidenza clinica per l'approvazione di una terapia con cellule CAR-T con target CD19 da parte della FDA. I risultati principali di questo studio sono presentati nella **Tabella 1**.

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: 1-51 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).

Selezione dei pazienti

L'idoneità per la terapia con cellule CAR T deve corrispondere ai criteri indicati nei protocolli degli studi clinici o nelle indicazioni governative approvate, anche se possono esserci pazienti che potrebbero beneficiare della terapia con cellule CAR T che non soddisfano necessariamente questi criteri (Laetsch 2021), come dimostrato in studi non clinici (Grupp 2019). Le istituzioni che somministrano queste terapie devono rispettare le etichette informative del prodotto e la guida della strategia di valutazione e mitigazione del rischio (REMS) e dei piani di gestione del rischio (RMP).

Considerazioni per la selezione e la valutazione dei pazienti:

- Nessuna evidenza di infezioni incontrollate
- Nessuna evidenza di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) attiva
- Nessuna infusione recente di linfociti da donatore (almeno 6 settimane dall'ultima infusione)
- Nessuna terapia immunosoppressiva dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloHCT)
- Valutazione dei siti di malattia attiva e presenza di attivazione immunitaria

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 la necessità 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 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 attuali linee guida per la leucoaferesi prima della produzione di tisa-cel suggeriscono che una conta assoluta di linfociti di > 100 /µL può essere accettabile, tuttavia una conta di > 500/µL o una conta di CD3 nel sangue periferico di > 150/µL 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.

[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 mg/m^2 x 4 giorni e la dose di ciclofosfamide è 500 mg/m^2/giorno x 2 giorni. Un confronto dell'intensità della dose di ciclofosfamide su sicurezza ed efficacia (ciclofosfamide ad alto dosaggio a 3 g/m^2 e ≤ 1,5 mg/m^2) suggerisce che l'intensità di dose della chemioterapia di condizionamento ha un impatto positivo sulla risposta senza un effetto negativo sulla tossicità (Curran 2019). Questo studio suggerisce inoltre che un carico minimo

di malattia pre-trattamento può avere un impatto positivo sulla risposta al trattamento e sul basso tasso di CRS severa, che, insieme alla neurotossicità grave, era reversibile nello studio. 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

Come nel caso dell'adulto, solo le istituzioni con disposizioni per la terapia intensiva, che hanno le risorse di laboratorio e di supporto necessarie e in cui gli operatori sanitari hanno ricevuto una formazione speciale, possono somministrare la terapia CAR-T. Le informazioni fornite in questa sezione riguardano specificamente la somministrazione della terapia con cellule CAR-T nella popolazione pediatrica.

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. Gli eventi avversi possono essere identificati precocemente anche se il paziente viene trattato ambulatorialmente e rimane in prossimità del centro di trattamento, inoltre l'infusione ambulatoriale può avere un impatto positivo sulla sua qualità di vita (QoL) e contribuire a ridurre i costi. I pazienti trattati ambulatorialmente devono essere seguiti da un caregiver che sia stato istruito a riconoscere i sintomi di eventi avversi e che, all'occorrenza, possa avvisare prontamente il personale sanitario. Indipendentemente dal fatto che il trattamento sia somministrato in regime ospedaliero o ambulatoriale, considerato che le cellule CAR-T sono attualmente somministrate solo in istituzioni accreditate, è possibile che i pazienti pediatrici debbano ricevere il loro trattamento in un nuovo ambiente e debbano adattarsi a personale e routine non familiari. Affrontare questi cambiamenti può accrescere i sentimenti di incertezza e ansia dei pazienti e delle loro famiglie.

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/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

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 ogni sera	Temperatura orale ≥ 38°C Misurazione dell'ipotensione definita come: --Età 1 - 10 anni: pressione sistolica < [70 + (2 x età in anni)] mmHg --Età > 10 anni: pressione sistolica < 90 mm Hg Presenza di tremori o movimenti a scatti nelle estremità

Tabella 2. Grading ASTCT della CRS

Parametro CRS	CRS di grado 1	CRS di grado 2	CRS di grado 3	CRS di grado 4
Febbre[1]	Temperatura ≥ 38°C	Temperatura ≥ 38°C	Temperatura ≥ 38°C	Temperatura ≥ 38°C
CON				
Ipotensione	Nessuno	Richiedente fluidi per via endovenosa ma non vasopressori	Richiedente un vasopressore con o senza vasopressina	Richiedente più vasopressori (vasopressina esclusa)
E/O[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)

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; FiO_2, frazione di ossigeno inspirata; EV, endovena; 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.
[1]La febbre è definita come una temperatura ≥ 38°C non attribuibile a nessun'altra causa. Se la febbre non è più presente per effetto di antipiretici o tocilizumab o corticosteroidi, non è più necessaria per classificare la gravità della CRS; la classificazione della CRS è invece guidata dall'ipotensione e/o dall'ipossia; [2] il grado della CRS è determinato dall'evento più grave: ipotensione o ipossia non attribuibili a nessun'altra causa. Ad esempio, un paziente con temperatura di 39,5°C, ipotensione richiedente 1 vasopressore e ipossia richiedente cannula nasale a basso flusso è classificato come CRS di grado 3; [3] la cannula nasale a basso flusso è definita come O_2 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 alla taglia del paziente pediatrico. La definizione di cannula nasale a basso e alto flusso per i pazienti pediatrici può differire dalle linea guida pubblicate dalla consensus dell'ASTCT
Adattato da: Lee 2019; MD Anderson 2021

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

Fare riferimento al Modulo 4 per informazioni dettagliate sulla somministrazione e sul monitoraggio di questa terapia.

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 subito. 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 CRS e neurotossicità, nei

pazienti pediatrici richiede il rilevamento di variazioni dal basale della frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura e irritabilità, umore e capacità cognitive (Mahadeo 2019). Le informazioni fornite in questa sezione riguardano specificamente la gestione dei neonati e dei bambini che ricevono una terapia con cellule CAR-T. Fare riferimento al Modulo 4 per informazioni dettagliate sul riconoscimento e la gestione delle tossicità di questa terapia.

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. 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 tachicardia sinusale può essere un segno precoce di CRS ed è quindi fortemente consigliabile il monitoraggio cardiaco continuo.

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'insorgenza mediana di CRS di grado ≥ 3 è da 3 a 5 giorni dopo l'infusione (Laetsch 2021).

La classificazione del CRS dovrebbe essere eseguita almeno una volta ogni 12 ore e più spesso se interviene un cambiamento delle condizioni cliniche del paziente (Mahadeo 2019).

L'algoritmo per la gestione dei sintomi associati alla CRS definisce una sindrome prodromica (CRS di grado 1) come febbre (≥ 380C) con o senza sintomi costituzionali, fatigue o anoressia. Sono comunemente usati la terapia osservazionale per escludere l'infezione, gli antibiotici empirici secondo gli standard locali di trattamento e il supporto sintomatico. 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 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 linfoistiocitosi emofagocitica/sindrome da attivazione dei macrofagi (HLH/MAS), come febbre prolungata, citopenie,

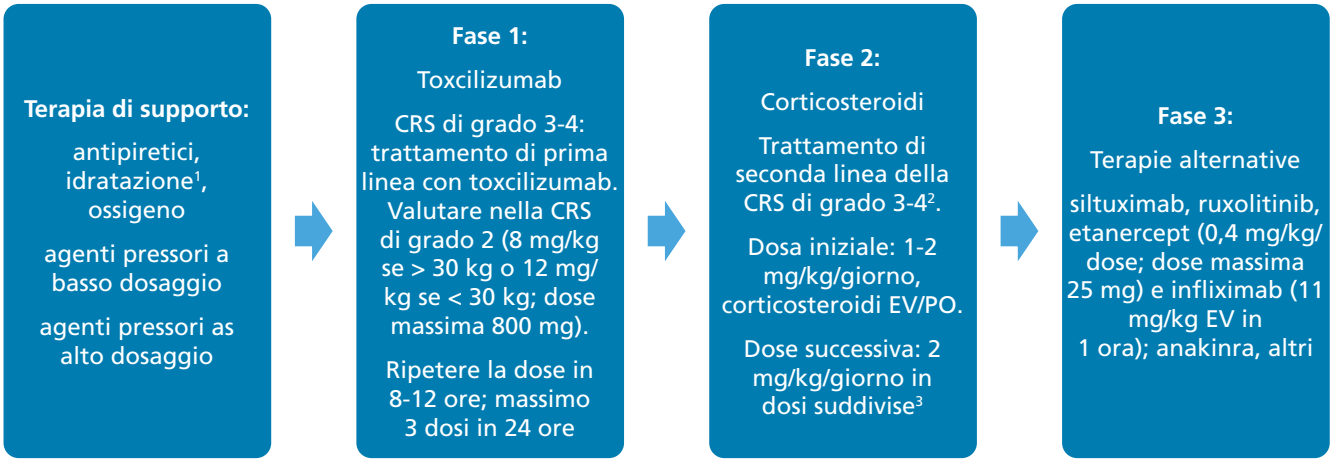


Figura 2. Suggerimenti di trattamento graduale per la gestione della CRS. [1] Definita come boli multipli di fluido per il supporto della pressione arteriosa. Lo stato di idratazione deve essere monitorato attentamente per evitare l'iperidratazione e le complicanze associate. [2] CRS di grado 3 - 4 definita 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 20212021

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**	**Punteggio**
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?						
					Totale	

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

coagulopatia e disfunzione epatica. Alcuni centri hanno iniziato precocemente il trattamento con tocilizumab secondo l'algoritmo di gestione della CRS; sono necessari studi clinici per definire chiaramente l'effetto del trattamento precoce sulla gravità della CRS e sui risultati relativi alla sicurezza e all'efficacia. Nella **Figura 2** è illustrato uno schema proposto per il trattamento della CRS.

Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)

La linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) è una sindrome rara con gravi sequele cliniche derivanti da una risposta immunitaria iperinfiammatoria incontrollata. La HLH e la sindrome da attivazione dei macrofagi (MAS) sono complicanze serie e potenzialmente letali della terapia con cellule CAR-T. Come già detto, i sintomi della HLH possono sovrapporsi ai sintomi associati alla CRS. Un livello di picco della ferritina sierica > 10.000 ng/ml durante il periodo a rischio di CRS con lo sviluppo di una delle due seguenti manifestazioni serve a diagnosticare la HLH/MAS (sindrome da attivazione dei macrofagi): tossicità d'organo di grado ≥ 3 che coinvolgono fegato, reni o polmoni; o emofagocitosi nel midollo osseo o altri organi (Mahadeo 2019).

Il trattamento prevede la somministrazione di una terapia anti-IL-6 e/o di corticosteroidi. Qualora questo trattamento non risolva la condizione, si può somministrare una terapia aggiuntiva, prendendo in considerazione anche l'impiego di una terapia sistemica e/o intratecale o l'uso di anakinra, un antagonista del recettore IL-1 (Mahadeo 2019).

Neurotossicità

I pazienti pediatrici con LLA possono presentare deficit neurocognitivi residui da precedenti terapie neurotossiche; questi deficit possono determinare un ulteriore declino funzionale dopo la CAR-T. Usando strumenti specificamente progettati per la valutazione della neurotossicità nei bambini e negli adolescenti, i ricercatori hanno identificato una serie di sintomi di neurotossicità 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 neurotossicità irreversibile (Shalabi 2018).

La neurotossicità associata alle cellule CAR-T è definita sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS). I primi sintomi includono tremore, disgrafia e lieve difficoltà del linguaggio espressivo; è stato dimostrato che l'afasia espressiva è collegata a

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

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
-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 aloperidolo (0,05 mg/kg) IV 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	-Terapia di supporto/valutazione neurologica -Somministrare 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	-Terapia di supporto/valutazione neurologica -Trasferimento in UTI pediatrica -Somministrare anti-IL-6 se associata a CRS -Desametasone 0,5 mg/kg IV 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)	-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 neurotossicità 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 neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie; RMI, risonanza magnetica per immagini; EV, endovena; UTI pediatrica, unità di terapia intensiva pediatrica
Adattato da: Mahadeo 2019

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 delirium 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 delirium. 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 neurotossicità 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.

Sequele psicosociali del trattamento 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. Gli effetti collaterali a breve termine del trattamento come nausea e vomito, mucosite, fatigue e

Tabella 5. Complicanze possibili della terapia con cellule CAR-T e loro trattamento

Possibile complicanza a lungo termine	Manifestazioni cliniche	Trattamento
Neutropenia prolungata	Aumento del rischio di infezione, incluse encefalite fatale e micosi sistemica	Monitoraggio frequente delle infezioni; farmaci profilattici antibiotici e antimicotici; eventualmente profilassi virale; eventualmente G-CSF (dopo 21-28 giorni)
Aplasia delle cellule B/ ipogammaglobulinemia	Aumento del rischio di infezione	Monitorare segni e sintomi suggestivi di deficit neuropsicologici, deficit visivi e motori; monitorare i livelli di immunoglobulina; somministrare immunoglobulina endovenosa (IVIG, IntraVenous ImmunoGlobulin) o immunoglobulina sottocutanea;
Rischio di tumori maligni secondari		Monitorare regolarmente segni/sintomi

infezioni dopo trattamenti chemioterapici standard sono spiacevoli e forse terrorizzanti per il bambino. Gli effetti avversi a lungo termine possono includere problemi comportamentali ed emotivi, nonché una funzione intellettuale compromessa, anomalie neuroendocrine, cardiotossicità, capacità riproduttiva compromessa e tumori maligni secondari (Bhatia 2003).

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 tisa-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% o 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 neurotossicità, 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 HCT e il potenziale di GvHD e altre tossicità potenzialmente letali.

Complicanze a più lungo termine e follow-up

Monitoraggio delle complicanze a più lungo termine

Sebbene sia ancora troppo presto per identificare chiaramente le complicanze a più lungo termine del trattamento con cellule CAR-T, è consigliabile un piano sistematico di screening, sorveglianza e prevenzione delle complicanze secondarie per tutta la vita. Le considerazioni generali per il monitoraggio dei pazienti includono quanto segue:

- Tipo di cancro precedente
- Tipo di terapia antitumorale precedente
- Predisposizione genetica
- Stili di vita
- Condizioni di comorbilità
- Sesso
- Screening del progresso formativo e professionale

Sono in corso studi di follow-up a lungo termine per valutare potenziali eventi avversi tardivi, tra cui tumori maligni secondari, gravidanza, complicanze da aplasia prolungata delle cellule B e sequele croniche di neurotossicità (**Tabella 5**).

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. 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. L'aplasia delle cellule B/ipogammaglobulinemia è frequente e può persistere a lungo termine.

Diversi fattori possono influenzare il rischio e la gravità delle complicanze infettive. Una varietà di agenti patogeni è stata associata alla neutropenia sia acuta che prolungata, comprese le infezioni batteriche, fungine e/o virali. Un aumento del rischio di infezioni virali del

tratto respiratorio è associato all'ipogammaglobulinemia persistente.

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

Le complicanze della terapia con cellule CAR-T devono essere riportate in appositi registri, come quello creato dal Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), affinché queste tossicità siano documentate per stabilire parametri di qualità, facilitare la ricerca retrospettiva, riconoscere potenziali tossicità tardive e, infine, migliorare le cure future (Mahadeo 2019).

Effetti tardivi del trattamento del tumore pediatrico

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 (**Box 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). La prevalenza degli effetti tardivi aumenta con il passare 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). I problemi più pressanti per i sopravvissuti al tumore pediatrico sono i secondi tumori correlati al trattamento e le condizioni mediche coesistenti (**Tabella 6**) (Robison 2014). Un declino significativo dello stato funzionale, un aumento delle limitazioni di attività, un cattivo stato di salute mentale e di salute generale sono più marcati nei sopravvissuti adulti ai tumori pediatrici rispetto a fratelli e sorelle di controllo (Oeffinger 2006).

Box 1. Frequenti effetti tardivi del tumore 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)

Alla misurazione eseguita 25 anni dopo aver completato il trattamento del tumore, i sopravvissuti alla LLA pediatrica hanno segnalato uno stato di salute generale e mentale più negativo, un deterioramento funzionale e limitazioni dell'attività rispetto ai fratelli e alle sorelle. I sopravvissuti che hanno ricevuto una radioterapia come parte del loro trattamento o che hanno avuto una recidiva della leucemia erano a maggior rischio di esiti avversi (Mody 2008).

I problemi comuni dei sopravvissuti adolescenti e dei giovani adulti sono la sterilità, altri problemi di salute riproduttiva e problemi psicosociali.

La terapia con stratificazione del rischio ha ridotto la morbilità tardiva e la mortalità nei sopravvissuti di LLA. La mortalità tardiva correlata alla salute e i rischi di tumore secondario tra i sopravvissuti a 5 anni alla terapia somministrata negli anni ,90 sono paragonabili a quelli della popolazione generale (Dixon 2020). I sopravvissuti di LLA trattati negli anni ,90 presentavano anche un minor numero di condizioni di salute croniche gravi e una minore prevalenza di compromissione della memoria e dell'efficienza nello svolgimento di compiti rispetto a quelli trattati negli anni ,70 e ,80.

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 incrementali 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

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

Studio	N	Riscontri
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 (Muffly 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

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

In questo momento non è noto se le cellule CAR T rappresentino un trattamento definitivo per la LLA recidivante/refrattaria nei bambini e nei giovani adulti. La recidiva della malattia è legata alle cellule LLA che non esprimono più CD19, nota come perdita o fuga dell'antigene, o alla non persistenza delle cellule CAR-T e alle recidive CD19. Nei bambini e giovani adulti con LLA in stadio avanzato, si sta procedendo alla valutazione di cellule CAR-T che hanno come bersaglio la proteina CD22, spesso sovraespressa dalle cellule nella LLA. In uno studio di cellule CAR-T mirate al CD22, la maggior parte dei pazienti trattati ha avuto remissioni complete, compresi i pazienti il cui tumore era progredito dopo un'iniziale risposta completa alla terapia mirata al CD19 (Shah 2020; Fry 2018).

I ricercatori stanno anche lavorando allo sviluppo di nuove terapie che riprogrammino 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.

Tra le altre opzioni immunoterapeutiche per i pazienti non rispondenti o recidivanti dopo la CAR-T figurano la reinfusione di terapie alternative con cellule CAR-T o l'ulteriore trattamento con le immunoterapie disponibili in commercio. Durante la fase di sviluppo di questi trattamenti alternativi, si può considerare il ricorso al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (alloHCT, allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation) per i pazienti che hanno ottenuto la remissione dopo l'infusione di cellule CAR-T. Questa decisione deve basarsi sul fatto che il paziente soddisfi i requisiti standard di idoneità, su una valutazione del rischio-beneficio e sui risultati a lungo termine associati allo specifico prodotto di cellule CAR-T usato.

L'allo-HCT consolidativo può fornire una remissione durevole in questa popolazione di pazienti in cui le cellule CAR-T sono usate come ponte per l'alloHCT (Curran 2019). Questa opzione è influenzata dalla storia precedente di allo-HCT, dalle opzioni di donatore disponibili, dal recupero dalla tossicità delle cellule CAR-T e dalla persistenza dell'attività delle cellule CAR-T.

Riferimenti bibliografici

MD Anderson Cancer Center. IEC Therapy Toxicity Assessment and Management (also known as CARTOX) – Pediatric 2021. Disponibile in: clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf (mdanderson.org). Accesso 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

Bhatia S, Late effects among survivors of leukaemia during childhood and adolescence. Blood Cells Molecules and Diseases 2003; 31:84-92

Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, et al. Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. Cancer 2000; 88:1166-74

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, Kempski 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

Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduced morbidity and mortality in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2020; 38:3418-29

Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naïve or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nat Med 2018; 24:20-28

Grupp S, Hu Z-H, Zhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for recidivante/refractory children and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): real world experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. Blood 2019; 134(Suppl 1):2619

Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, MD: Istituto Nazionale del Cancro 2015

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, 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;

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

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

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; 371:1507-1517

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

Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood 2008; 111:5515-23

Muffly L, Maguire FB, Li Q, et al. Late effects in survivors of adolescent andyoung 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 all'indirizzo: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#_1205. Accesso agosto 2021

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

Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, et al. The seond therapeutic trial for children with hematological malignancies who recidivante after their first allogeneic SCT: long-term outcomes. Pediatr Transplant 2012; 16:722-728

Novartis Pharmaceuticals Corporation. Package insert KymriahTM (tisagenlecleucel). Novartis Pharmaceuticals Corporation. Disponibile all'indirizzo: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/

CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941 2018. Accesso maggio 2018

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med 2006; 355:1572-1582.

Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. Nat Rev Cancer 2014; 14:61-70

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

Shah N, Highfill, SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-cell potency and toxicity: Updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-cell trial. J Clin Oncol 2020; 38:1938-1950

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

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 recidivante or refractory leukemia. JAMA Pediatr 2018; 172:1161-1168

Note

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 effettrici	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 effettrici 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 aventi 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 (myamericannurse.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

HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Questo opuscolo è stato realizzato con il supporto di Celgene Bristol Myers Squibb, Gilead Kite, Novartis Pharma Switzerland, Janssen Oncology.

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company

GILEAD

NOVARTIS

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Kite
A GILEAD Company

Data di redazione: 04.2022.

Copyright® 2022, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group
Tutti i diritti riservati