



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

**Nursing nel paziente sottoposto a  
CAR-T: una speranza concreta in  
ambito ematologico**

Relatore:  
**Dott. Maurizio Mercuri**

Tesi di Laurea di:  
**Arianna Tamburrano**

Correlatore:  
**Dott. Simone Angeletti**

A.A. 2021/2022

*A chiunque stia combattendo in silenzio la propria guerra.  
Il vostro coraggio resta per tutti la più bella poesia che esista.*

# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	
<b>1. INTRODUZIONE E DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI</b> .....	1
<b>2. MATERIALI E METODI</b> .....	6
<b>3. RISULTATI</b> .....	8
<b>3.1 CAR-T: la rivoluzione dell’immunoterapia. I centri in Italia e le terapie in uso</b> .....	8
<b>3.2 Presa in carico del paziente CAR-T: selezione e preparazione del candidato, raccolta aferetica e reinfusione</b> .....	16
<b>3.3 Monitoraggio e complicazioni</b> .....	24
<b>3.4 Il ruolo dell’infermiere nelle CAR-T</b> .....	34
<b>4. DISCUSSIONE</b> .....	39
<b>5. CONCLUSIONI</b> .....	53
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	55
<b>SITOGRAFIA</b> .....	56
<b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	61

## ABSTRACT

**Introduzione:** Le terapie a base di cellule CAR-T, dall'inglese "Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies", sono nuove immunoterapie cellulari usate per la cura delle neoplasie onco-ematologiche, refrattarie alla terapia o in recidiva sia nel paziente pediatrico che adulto. Ad oggi i risultati più significativi si sono ottenuti nel trattamento delle leucemie linfoblastiche di tipo B e dei linfomi non-Hodgkin a cellule B (LNH). Sono inoltre in atto molti studi per il mieloma multiplo, la leucemia linfatica cronica e la leucemia mieloide acuta.

**Scopo:** Condurre una revisione centrata sugli aspetti fondamentali della terapia CAR-T, con l'obiettivo finale di evidenziare l'importanza della figura infermieristica nelle varie fasi del processo terapeutico del paziente.

**Materiali e metodi:** Il materiale è stato principalmente ricercato su due banche dati: *PubMed* e *Cinahl*. Inoltre, la ricerca è stata ampliata attraverso la lettura di diversi libri, principalmente in formato Ebook, la consultazione del Protocollo di presa in carico del paziente CAR-T del reparto di Ematologia dell'AOU Marche e delle Linee Guida dell'EBMT e dell'AIFA.

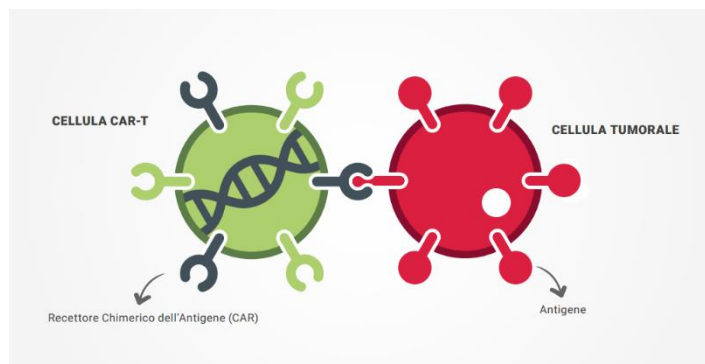
**Risultati:** Dopo aver filtrato la ricerca e aver escluso gli articoli non idonei ai fini della revisione, sono stati letti e analizzati 19 articoli. Lo studio ha messo in luce la struttura del CAR-T, le varie fasi della procedura e le possibili complicanze correlate alla terapia. Inoltre, attraverso un'analisi dei centri disponibili in Italia, è stata presentata la situazione all'interno della regione Marche. È emerso che la figura dell'infermiere è presente in ogni momento della terapia, dalla presa in carico al *follow-up* a lungo termine, ed è responsabile principalmente del monitoraggio del paziente a seguito della reinfusione.

**Conclusioni:** La terapia con cellule CAR-T è in continua evoluzione e richiede conoscenze infermieristiche specializzate e aggiornate. È fondamentale che gli infermieri dei reparti di Oncologia ed Ematologia siano istruiti e informati sulla gestione dei pazienti CAR-T e sui cambiamenti delle linee guida.

**Parole chiave:** *CAR-T, nursing, hematology, follow up.*

## 1. INTRODUZIONE E DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI

Le terapie a base di cellule CAR-T, dall'inglese "Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies", sono nuove terapie personalizzate contro il cancro che agiscono direttamente sul sistema immunitario del paziente per renderlo in grado di riconoscere e distruggere le cellule tumorali. Le CAR-T utilizzano i linfociti T normali ottenuti da una linfocitoaferesi eseguita sul paziente; successivamente questi vengono modificati geneticamente per essere poi re-infusi nel paziente per attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia. Ad oggi, questa terapia si è rivelata efficace per trattare alcune neoplasie del sangue, come i linfomi non-Hodgkin, le leucemie linfoblastiche acute e il mieloma, nei pazienti che non rispondono più alle terapie tradizionali.



*Immagine 1: La cellula CAR-T (Cell Therapy Open Source, 2021).*

La somministrazione di una terapia CAR-T richiede una procedura complessa, che coinvolge un'équipe multiprofessionale ed è articolata in più fasi:

- **Prelievo:** i linfociti T vengono prelevati dal sangue del paziente in un centro trasfusionale autorizzato, mediante leucoaferesi, rimettendo in circolo i restanti elementi ematici. Essi vengono successivamente congelati e inviati alla struttura che si occuperà del processo di ingegnerizzazione.
- **Ingegnierizzazione genetica:** i linfociti T del paziente vengono geneticamente modificati, in strutture altamente qualificate per la produzione di terapie avanzate. Utilizzando un virus inattivato (vettore virale), viene aggiunto al DNA dei linfociti un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, CAR. Le cellule CAR-T vengono moltiplicate in laboratorio,

congelate e successivamente inviate al centro che dovrà somministrare il trattamento.

- Chemioterapia pretrattamento: prima dell'infusione, il paziente è sottoposto a una chemioterapia di preparazione, con funzione linfodepletiva che permette di creare un ambiente favorevole alla proliferazione delle CAR-T eliminando i linfociti T regolatori, che altrimenti abbatterebbero parte delle CAR-T.
- Infusione: dopo la chemioterapia, le cellule CAR-T vengono infuse nel paziente, con un procedimento simile a una trasfusione di sangue. L'infusione avviene in centri ad alta specializzazione per il trattamento delle leucemie e dei linfomi, con disponibilità di accesso alla terapia intensiva.
- Monitoraggio: dopo l'infusione, il paziente resta in ricovero per alcuni giorni e viene costantemente monitorato per reazioni avverse al trattamento. Nelle quattro settimane successive alla dimissione, il paziente deve comunque rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per essere sottoposto a regolari controlli.

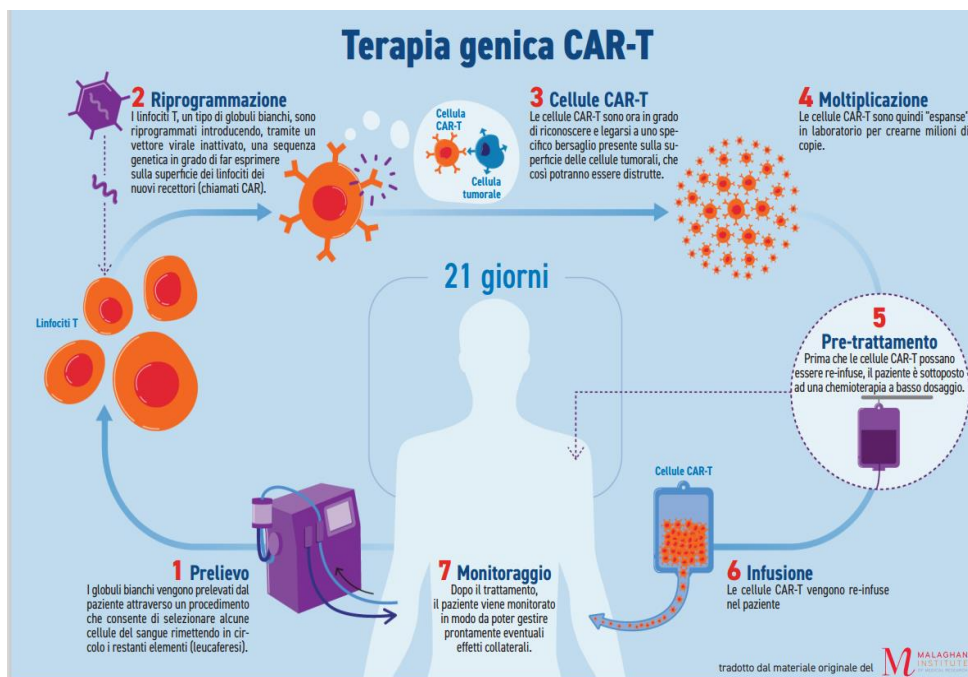


Immagine 2: Infografica terapia genica CAR-T (AIFA, 2019).

Lo sviluppo di questa terapia è stato piuttosto articolato: essa è nata in America ed è approdata in Italia da pochi anni, segnando un vero e proprio punto di svolta per la medicina italiana. Nel 1957 un medico statunitense, vincitore del premio Nobel, provò

per la prima volta a trattare i pazienti affetti da leucemia con il trapianto di cellule staminali che ad oggi è una vera e propria terapia curativa. Questo trapianto e tutti quelli che seguirono nel 1960 furono dei fallimenti in quanto determinarono la morte di molte persone ma furono un punto di partenza per l'avvio dell'era della terapia cellulare. Quest'ultima fa parte della medicina rigenerativa, una branca della medicina che si propone di sostituire organi e tessuti danneggiati attraverso l'utilizzo delle cellule staminali, ossia cellule dotate della capacità di autorinnovarsi e specializzarsi in tutti i tipi di cellule che costituiscono il nostro corpo. Già tra la fine degli anni Sessanta e gli inizi degli anni Settanta del secolo scorso, era stato osservato che le cellule del nostro organismo hanno la capacità di uccidere le cellule tumorali mediante il funzionamento del sistema immunitario. Individuando le molecole che emettono un segnale di stop alla risposta immunitaria, gli scienziati hanno così gettato le basi per creare le varie terapie immunitarie utilizzate in campo onco-ematologico. Le terapie CAR-T rientrano ormai a pieno titolo tra le terapie immunologiche e l'immunoterapia è tra le branche della medicina più importanti per la cura del cancro. Un grande ruolo è stato occupato da Paul Ehrlich, considerato tra i padri della chemioterapia e vincitore del premio Nobel nel 1908. Un vero punto di svolta si è avuto nel 1975 con la messa a punto dei primi anticorpi monoclonali: questi furono subito classificati tra i metodi da utilizzare per la cura del cancro ma il loro impiego non fu subito immediato. Infatti, la comunità scientifica ha sempre dimostrato un grande scetticismo nei confronti di coloro che ritenevano che l'immunologia fosse una possibile chiave contro i tumori. Qualche anno dopo, la tecnologia del DNA ricombinante, di cui furono emanate delle Linee Guida nel 1975, venne ulteriormente perfezionata portando alla produzione dei farmaci biologici. Successivamente, grazie alla biologia molecolare e al sequenziamento genico, furono identificate varie alterazioni geniche alla base di diverse patologie. Nacque così il concetto di terapia genica: si tratta di una terapia innovativa che ha l'obiettivo di trattare una patologia agendo direttamente sulle sue basi genetiche, utilizzando diversi strumenti, tra cui i vettori virali. La terapia genica può essere di tipo ex vivo oppure in vivo, in base a dove avviene la correzione delle cellule con il vettore.

Con la ex vivo, la correzione avviene al di fuori dell'organismo: le cellule da correggere vengono prelevate, in genere dal sangue o dal midollo osseo, messe a contatto con il vettore e, una volta ingegnerizzate, reinfuse attraverso il sangue. Con quella in vivo,

invece, il vettore viene somministrato direttamente nell'organismo, per esempio nel sangue o nel liquor. Nel 1990 fu somministrata la prima terapia genica dal medico statunitense William Anderson per una bambina affetta da SCID (Severe Combined Immunodeficiency), una forma di immunodeficienza grave.

Nonostante, secondo l'EMA (European Medicines Agency), le CAR-T siano un prodotto di terapia genica, esse possono essere considerate concettualmente come una combinazione di terapia genica e di terapia cellulare. L'obiettivo di queste terapie è quello di garantire una cura definitiva della malattia, dal momento che i principali componenti del sistema immunitario vengono potenziati e reinseriti nel nostro organismo in condizioni tali da eliminare ogni cellula neoplastica.

Emily Whitehead, una bambina di sette anni con leucemia linfoblastica acuta, è stata la prima paziente pediatrica ad essere inserita in uno studio clinico per sperimentare le CAR-T, sviluppato dal team di Carl June dell'Università della Pennsylvania. La paziente è stata sottoposta al trattamento nell'aprile 2012 dopo la seconda ricaduta di leucemia, ottenendo una completa remissione della malattia. Nel 2015 furono avviati i primi trial clinici con cellule CAR-T di seconda generazione. Nel 2017 è avvenuta, da parte della FDA (Food and Drug Administration) negli Stati Uniti e nel 2018, da parte dell'EMA in Europa, l'approvazione delle due prime CAR-T: *axicabtagene ciloleucel* e *tisagenlecleucel*. Nel 2020, l'FDA approvò il *brexucabtagene autoleucel*, un'altra terapia a base di cellule CAR-T contro il linfoma mantellare recidivante o refrattario alla terapia standard.

Ad oggi le CAR-T risultano essere ancora poco conosciute; è fondamentale quindi cercare di diffondere il più possibile la loro conoscenza e i loro benefici. L'intero lavoro, basandosi su questo presupposto, si pone i seguenti obiettivi:

1. Far conoscere le modalità di funzionamento della terapia e presentare i centri autorizzati ad effettuarla in Italia, ponendo maggiore attenzione alla regione Marche;
2. Analizzare nel dettaglio tutte le fasi della procedura CAR-T;
3. Indicare le principali complicanze conseguenti alla terapia;
4. Approfondire il ruolo e le responsabilità dell'infermiere.



Lo scopo finale è quindi quello di ricavare un elaborato in cui presentare, con i principali elementi a disposizione, le caratteristiche rilevanti di questa terapia sottolineando l'importanza della figura infermieristica durante l'intera procedura.

## 2. MATERIALI E METODI

Per raggiungere gli obiettivi prefissati, il materiale è stato principalmente ricercato su due banche dati, ossia *PubMed* e *Cinahl*. È stato prima di tutto identificato un PICO e successivamente sono state inserite le parole chiave, associate all'operatore booleano AND, per iniziare la selezione degli articoli.

P	Problema / Paziente	Pz ematologico
I	Intervento	Terapia CAR-T
C	Comparazione	/
O	Outcome	Importanza della figura infermieristica

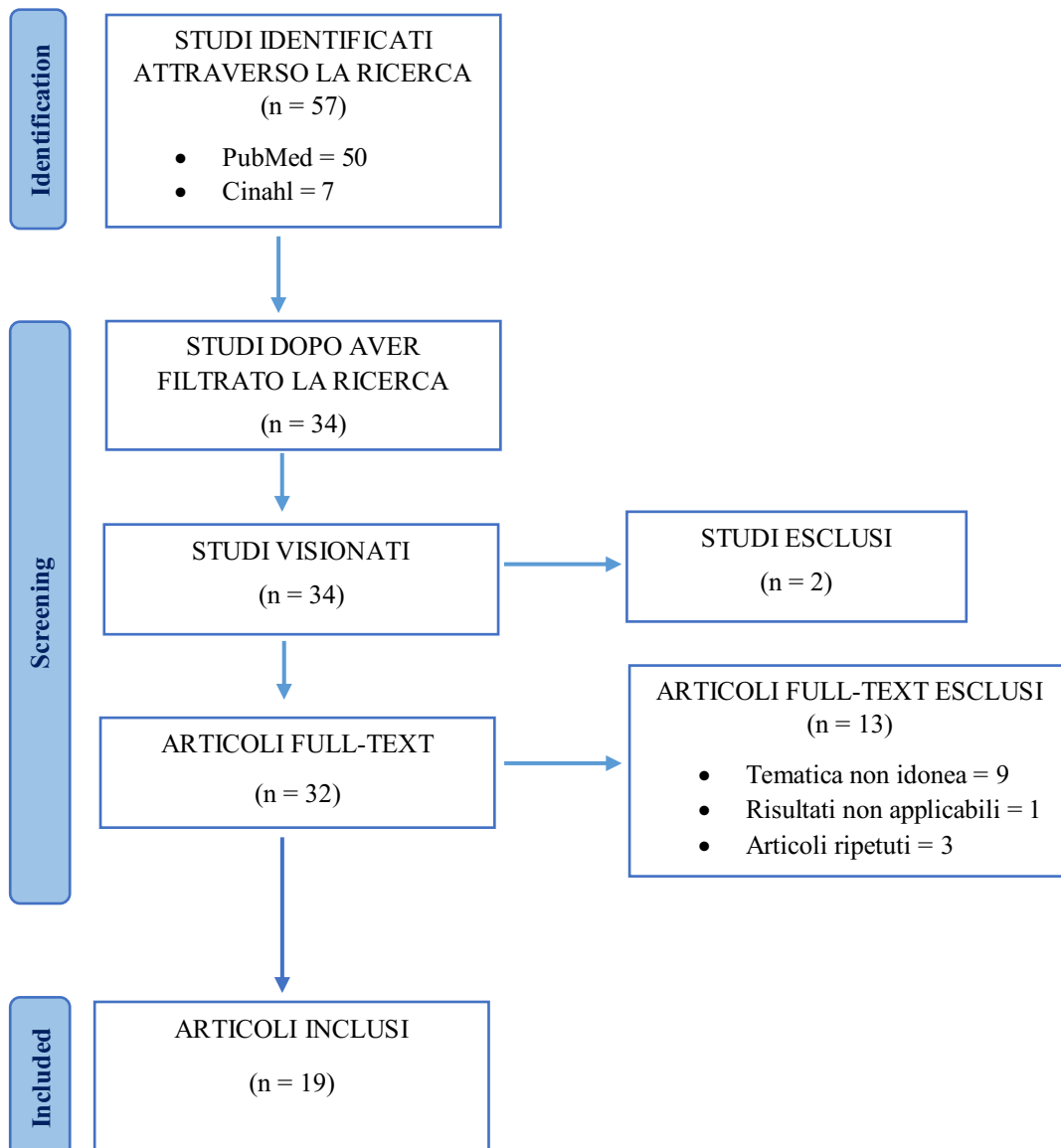
Tabella 1: PICO.

Le parole chiave utilizzate sono state: *CAR-T*, *nursing*, *hematology*, *follow up*. Inizialmente, attraverso *PubMed*, sono comparsi 50 articoli; successivamente sono stati applicati diversi filtri e sono stati visionati in totale 27 articoli, pubblicati dal 2020 al 2023, disponibili in free full text e tutti in lingua inglese. Di questi, ne sono stati esclusi altri, arrivando ad un totale definitivo di 17 articoli.

Per quanto riguarda *Cinahl*, sono emersi, con le medesime parole chiave, in totale 7 articoli dal 2017 al 2023 e, escludendo quelli non disponibili in full text e un articolo ripetuto, si è ottenuto un totale di 2 articoli.

Dunque, il numero definitivo di articoli inclusi per questa revisione è di 19.

Inoltre, è stato fondamentale per l'intero lavoro consultare il Protocollo Aziendale di presa in carico del paziente in trattamento con terapia CAR-T, redatto e fornito dalla Clinica di Ematologia dell'AOU Marche. Oltre a ciò, sono stati d'aiuto diversi libri, utilizzati in formato Ebook o cartaceo, e vari siti internet centrati sull'ambito ematologico; di particolare rilevanza sono state le linee guida emanate dall'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) e dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Infine, per analizzare la situazione riguardante l'uso della terapia CAR-T all'interno della regione Marche, sono stati anche ricercati e letti i vari decreti emanati negli ultimi anni.



Flow Chart PRISMA.

### 3. RISULTATI

#### 3.1 CAR-T: la rivoluzione dell'immunoterapia. I centri in Italia e le terapie in uso

TITOLO	AUTORE ANNO	TIPOLOGIA DI STUDIO	OBIETTIVO	RISULTATI PRINCIPALI
<i>“CAR-T cell combination therapy: the next revolution in cancer treatment.”</i>	Al-Haideri M., Tondok S.B., Safa S.H., Maleki A.H., Rostami S., Jalil A.T., Al-Gazally M.E., Alsaikhan F., J.A. Rizaev, Merza Mohammad T.A., Tahmasebi S.  24 novembre 2022.	Revisione della letteratura.	Discutere in modo esauriente i diversi metodi di trattamento del cancro in combinazione con la terapia cellulare CAR-T e i loro risultati terapeutici.	Tra le terapie a base immunitaria, la terapia CAR-T ha dimostrato di essere efficace per tumori in ambito ematologico. La chemioterapia e la radioterapia, causando la degradazione delle cellule tumorali, aumentano l'attività delle cellule CAR-T in quanto generano un processo di apoptosi sulle cellule tumorali. Inoltre, l'utilizzo di vaccini contro il cancro è una strategia che aiuta le CAR-T a colpire con precisione le cellule tumorali.

<p><i>“A deep insight into CRISPR/Cas9 application in CAR-T cell-based tumor immunotherapies.”</i></p>	<p>Razeghian E., Nasution M.K., Rahman S.H., Gardanova Z.R., Abdelbasset W.K., Aravindhana S., Bokov D.O., Suksatan W., Nakhaei P., Shariatzadeh S., Marofi F., Yazdanifar M., Shamlou S., Motavalli R.</p> <p>28 luglio 2021.</p>	<p>Revisione della letteratura.</p>	<p>Fornire una panoramica dell'applicazione delle cellule CAR-T nel contesto dell'immunoterapia cellulare, approfondendo le recenti scoperte riguardanti l'applicazione delle tecnologie di modifica del genoma.</p>	<p>Tra le varie terapie che possono essere sfruttate, CRISPR/ Cas9 è la più semplice da progettare ed usare. Ad oggi, sono stati eseguiti numerosi studi per valutare l'efficacia e la sicurezza del genoma mediato da CRISPR/Cas9 nella terapia cellulare CAR-T.</p>
<p><i>“In-Vivo Induced CAR-T Cell for the Potential Breakthrough to Overcome the Barriers of Current CAR-T Cell Therapy.”</i></p>	<p>Tianqing Xin, Li Cheng, Chuchao Zhou, Yimeng Zhao, Zhenhua Hu, Xiaoyan Wu.</p> <p>10 febbraio 2022.</p>	<p>Revisione della letteratura.</p>	<p>Fornire una revisione delle strutture CAR e delle tecniche applicate dall'immunoterapia per sviluppare nuove tipologie di cellule CAR-T.</p>	<p>Ad oggi nella pratica clinica sono disponibili 5 prodotti cellulari CAR-T. Questa terapia si è mostrata molto efficace per le patologie ematologiche ma la tossicità sistemica ostacola ulteriori applicazioni. Pertanto, è fondamentale</p>

				cercare nuove strategie per superare le barriere ad oggi presenti.
<i>“Novel CAR-T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients.”</i>	Marofi F., Rahman H.S., Al-Obaidi Z.M.J., Turki Jalil A., Abdelbasset W.K., Suksatan W., Dorofee A.E., Shomali N., Chartrand M.S., Pathak Y., Hassanzadeh A., Baradaran B., Ahmadi M., Saeedi H., Tahmasebi S., Jarahian M.  20 agosto 2021.	Revisione della letteratura.	Spiegare i più recenti progressi nelle terapie basate su cellule CAR-T e analizzare gli effetti collaterali e le diverse strategie adottate per questa terapia.	La terapia CAR-T è una delle potenziali terapie cellulari per le neoplasie ematologiche. Varie cellule CAR-T sono state ingegnerizzate per vari tumori; in particolare molte sono state progettate per antigeni della leucemia mieloide acuta ottenendo risultati incoraggianti. È necessario ancora però continuare la ricerca al fine di ridurre la tossicità correlata alla terapia.
<i>“A Deep Insight Into CAR-T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: Application, Opportunities</i>	Marofi F., Rahman H.S., Achmad M.H., Sergeevna K.N., Suksatan W., Abdelbasset W.K.,	Revisione della letteratura.	Discutere la struttura, i meccanismi molecolari, i risultati degli studi clinici e la tossicità delle terapie CAR-T.	Gli attuali progressi hanno evidenziato che la terapia CAR-T è un’ottima soluzione per trattare pazienti con linfoma non Hodgkin. Inoltre,

<p><i>and Future Directions.”</i></p>	<p>Mikhailova M.V., Shomali N., Yazdanifar M., Hassanzadeh A., Ahmadi M., Motavalli R., Pathak Y., Izadi S., Jarahian M.</p> <p>23 giugno 2021.</p>		<p>Inoltre, analizzare vantaggi e svantaggi del trattamento su paziente con linfoma non Hodgkin (NHL).</p>	<p>l’uso di nuove strategie, come terapie molecolari mirate, composti anticorpo-farmaco, ha determinato la riduzione degli effetti collaterali e un miglioramento nell’efficacia del trattamento.</p>
<p><i>“CAR-T cell therapy in T-cell malignancies : Is success a low-hanging fruit?”</i></p>	<p>Pouya Safarzadeh Kozani, Pooria Safarzadeh Kozani, Fatemeh Rahbarizadeh .</p> <p>7 ottobre 2021.</p>	<p>Revisione della letteratura.</p>	<p>Evidenziare gli sforzi clinici compiuti per affrontare gli inconvenienti della terapia CAR-T contro le neoplasie delle cellule T, come l’aplasia. Rivedere eventuali strategie per migliorare la terapia.</p>	<p>La terapia CAR-T è una delle immunoterapie più complesse. L’aplasia delle cellule B è facilmente trattabile attraverso la somministrazione di immunoglobuline ; al contrario l’aplasia delle cellule T, essendo più complicata, non è ancora del tutto trattabile. Ad oggi delle strategie utilizzate sono collegare il CAR-T ad un trapianto allogenico oppure dotare i CAR-T di</p>

				interruttori di sicurezza in modo da controllarne l'attività antitumorale.
--	--	--	--	--

Negli ultimi anni, l'industria ha sviluppato la produzione di cellule T ingegnerizzate per l'espressione di recettori immunoglobulinici normalmente espressi sulle cellule B (Recettori Antigenici Chimerici, CARs) e quindi in grado di colpire selettivamente le cellule tumorali esprimenti l'antigene corrispondente. Il TCR (T Cell Receptor) del linfocita T viene praticamente sostituito dai CARs: essi sono dei recettori di superficie ingegnerizzati, mediante l'utilizzo di vettori virali (retrovirus), per riconoscere un dato antigene espresso principalmente dalle cellule tumorali. La struttura base del CAR è di tipo modulare e si costituisce di un dominio legato all'antigene, una cerniera, un dominio transmembrana e un dominio di segnalazione intracellulare.

Il dominio extracellulare permette il riconoscimento dell'antigene da parte della cellula CAR-T: è composto da un segmento variabile a singola catena, quindi da un segmento della catena leggera e uno della catena pesante delle immunoglobuline, derivata da un anticorpo che può legarsi agli antigeni sulla superficie delle cellule tumorali maligne. Il dominio transmembrana, legato al dominio precedente attraverso la cerniera, è il responsabile dell'ancoraggio del CAR sulla membrana delle cellule T. Infine, il dominio intracellulare è deputato all'attivazione delle cellule T e presenta strutture differenti che determinano CAR-T di diverse generazioni.

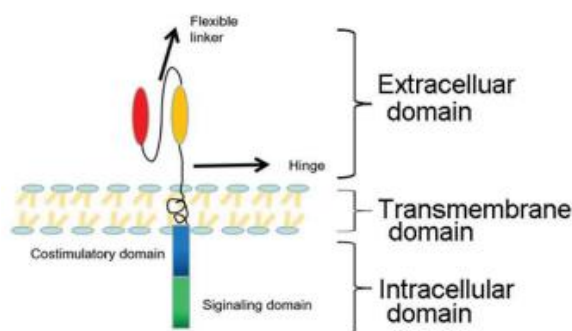


Immagine 3: La struttura base di un CAR.



Ci sono state cinque generazioni di strutture CAR dalla prima applicazione clinica da parte di Carl June all'Università della Pennsylvania all'ultima sperimentazione, avvenuta nel 2011, al Children's Hospital di Philadelphia.

La prima generazione di CAR-T presenta una singola catena CD3 $\zeta$  e una regione di stimolazione intracellulare: essa presenta come limite l'assenza di molecole di costimolazione non permettendo, quindi, alle cellule di proliferare in maniera continua.

La seconda e la terza generazione di CAR-T presentano, in combinazione con la catena CD3 $\zeta$ , delle molecole costimolatorie come il CD28 e il CD137. Il CAR di quarta generazione, riconosciuto anche con il termine TRUCK, ha una struttura tale che il fattore di trascrizione venga stimolato a valle per innescare il rilascio di citochine in seguito al rilevamento dell'antigene associato al tumore. L'ultima generazione ha un recettore di membrana aggiuntivo che controlla l'attivazione delle cellule CAR-T in modo antigene-dipendente.

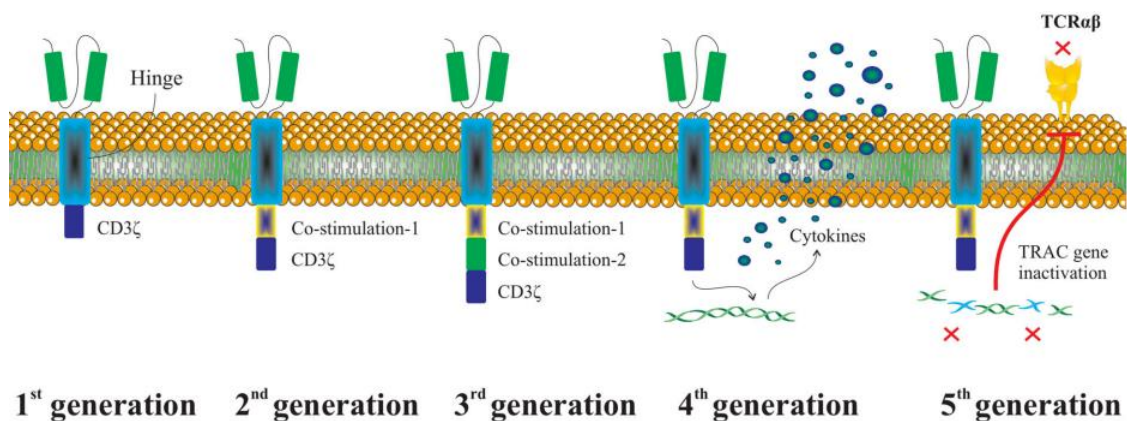


Immagine 4: Generazioni delle cellule CAR-T.

Ad oggi l'EMA ha autorizzato due terapie con le cellule CAR-T (*axicabtagene ciloleucel* e *tisagenlecleucel*) che in entrambi i casi riconoscono l'antigene CD19. Quest'ultimo è localizzato sulla membrana cellulare dei linfociti B, che hanno la funzione di produrre anticorpi. Grazie alla sua posizione, il CD19 svolge funzione di biomarcatore tumorale e può essere utilizzato come bersaglio per le immunoterapie contro la leucemia.

Esse sono indicate per il trattamento di:

- Pazienti pediatrici e adulti fino a 25 anni di età affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B che non abbiano mai risposto alla chemioterapia o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche o dopo almeno due linee di chemioterapia (*tisagenlecleucel*);

- Pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*tisagenlecleucel* e *axicabtagene ciloleucel*) già sottoposti ad almeno due linee di chemioterapia;
- Pazienti con linfoma primitivo del mediastino a cellule B (*axicabtagene ciloleucel*) già sottoposti ad almeno due linee di terapia sistemica.

In Italia, l'utilizzo di queste terapie è stato approvato nel 2019; inoltre, nello stesso anno, è stato raggiunto l'accordo per la rimborsabilità di *tisagenlecleucel* da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

L'AIFA ha trasmesso alla Commissione Salute, presso la Conferenza Stato-Regioni, i requisiti minimi che i centri devono possedere per essere idonei all'utilizzo delle terapie CAR-T. La Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA propone che tali centri devono essere dotati di:

- certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le Direttive UE;
- accreditamento JACIE 7.0 per il trapianto allogenico;
- un centro di aferesi e di un laboratorio per la criopreservazione con personale qualificato e adeguatamente formato;
- disponibilità di un'unità di terapia intensiva e la presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

L'AIFA rende disponibile sul proprio sito l'elenco dei centri autorizzati alla somministrazione del trattamento: ad oggi in Italia sono circa 30.

Nell'Immagine 5 sono indicati i centri accreditati all'interno del nostro Paese: la distribuzione appare piuttosto disomogenea, evidenziando una maggiore presenza nel nord Italia (Lombardia, Piemonte e Veneto).

Per quanto riguarda la regione Marche, sono state indicate come strutture regionali, dotate dei requisiti minimi richiesti, le seguenti:

- Clinica di Ematologia dell'AOU "Ospedali Riuniti di Ancona", diretta dal professore Attilio Olivieri;
- Programma Trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche dell'AO "Ospedali Riuniti Marche Nord" di Pesaro, diretto dal dottore Giuseppe Visani;
- UOC di Ematologia dell'Ospedale Mazzoni di Ascoli Piceno, diretta dal dottore Piero Galieni.

Nella riunione Commissione Regionale per l'Appropriatezza Terapeutica (CRAT) dell'11 novembre 2019, si stabilisce che è preferibile attivare un solo centro regionale per il numero limitato di pazienti: per questo, il decreto n.16 del 27 luglio 2020, autorizza la Clinica di Ematologia dell'AOU "Ospedale Riuniti" di Ancona, per il trattamento dei pazienti in età adulta con i medicinali *tisagenlecleucel* e *axicabtagene ciloleucel*. Questo decreto subisce una modifica a seguito del decreto n.12 del 18 maggio 2022 che autorizza la Clinica di Ematologia dell'AOU "Ospedali Riuniti di Ancona" al trattamento dei pazienti adulti con la terapia genica CAR-T con il medicinale TECARTUS (*brexucabtagene autoleucel*). Quest'ultima terapia, (Cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19) approvata in Italia nel 2022, è ancora sottoposta a monitoraggio da parte dell'AIFA ed è utilizzata per il trattamento del linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario. Si parla di refrattarietà quando un paziente non raggiunge la remissione dopo due cicli di chemioterapia aggressiva; si parla di recidiva per intendere la ricomparsa di un tumore dopo un periodo di tempo più o meno lungo dalla sua scomparsa a seguito del trattamento.

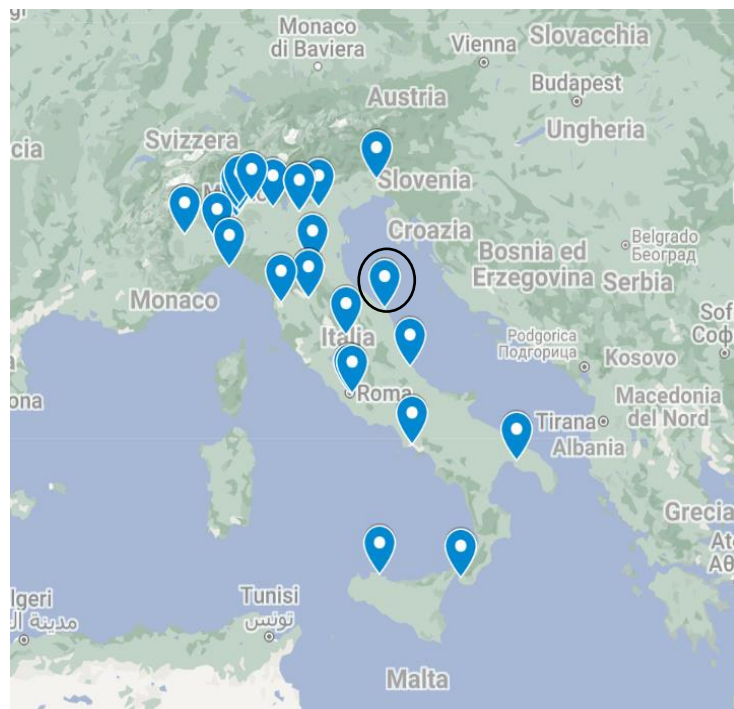


Immagine 5: I centri CAR-T in Italia.

### 3.2 Presa in carico del paziente CAR-T: selezione e preparazione del candidato, raccolta aferetica e reinfusione

TITOLO	AUTORE ANNO	TIPOLOGIA DI STUDIO	OBIETTIVO	RISULTATI PRINCIPALI
<i>“Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendation s of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE).”</i>	Yakoub-Agha I., Chabannon C., Bader P., Basak G.W., Bonig H., Ciceri F., Corbacioglu S., Duarte R.F., Einsele H., Hudecek M., Kersten M.J., Köhl U., Kuball J., Mielke S., Mohty M., Murray J., Nagler A., Robinson S., Saccardi R., Sanchez-Guijo F., Kröger N.  21 novembre 2019.	Linee guida.	Fornire raccomandazioni praticamente e clinicamente rilevanti per ematologi e tutti coloro che sono coinvolti nella somministrazione di terapie con cellule CAR-T.	Presentazione delle fasi più importanti della procedura: idoneità del paziente, test di laboratorio e imaging da eseguire prima della leucaferesi, come eseguire la leucaferesi, terapia ponte, condizionamento linfodepletivo, scongelamento del prodotto, infusione delle cellule CAR-T e supporto infermieristico per i pazienti.

<p><i>“Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendation of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)”</i></p>	<p>Hayden P. J., Roddie C., Bader P., Basak G.W., Bonig, H., Bonini C., Chabannon C., Ciceri F., Corbacioglu S., Ellard R., Sanchez-Guijo F., Jäger U., Hildebrandt M., Hudecek M., Kersten M.J., Köhl U., Kuball J., Mielke S., Mohty M., Murray J., Yakoub-Agha I.</p> <p>16 dicembre 2021.</p>	<p>Revisione delle linee guida.</p>	<p>Fornire raccomandazioni cliniche e pratiche rilevanti sull’uso della terapia CAR-T, utili per ematologi, infermieri e tutti coloro che sono coinvolti nella somministrazione di questa.</p>	<p>Trentasei esperti CAR-T si sono riuniti per redigere raccomandazioni che interessassero tutti gli aspetti della cura del paziente CAR-T, dal momento della selezione al follow-up a lungo termine.</p>
<p><i>“The EBMT Immune Effector Cell Nursing Guidelines on CAR-T Therapy: A Framework for Patient Care and Managing</i></p>	<p>Ellard R., Kenyon M., Hutt D., Aerts E., De Ruijter M., Chabannon C., Mohty M.,</p>	<p>Revisione della letteratura.</p>	<p>Fornire a tutti gli infermieri un quadro pratico per consentire il riconoscimento, il monitoraggio e la gestione</p>	<p>La terapia CAR-T è una innovativa modalità di trattamento del paziente ematologico, ma con importanti tossicità. Le</p>

<i>Common Toxicities”</i>	Montoto S., Wallhult E., Murray J.  8 luglio 2022.		delle tossicità associate alla terapia CAR-T e per assistere questi pazienti con fiducia.	linee guida, basate sugli attuali dati disponibili in letteratura, si rivolgono principalmente agli infermieri. Questi ultimi svolgono un ruolo fondamentale in ogni fase, dalla preparazione all’assistenza post-infusione.
<i>“Protocollo presa in carico del paziente CAR-T”</i>	Giorgia Mancini, Simone Angeletti  15 luglio 2021.	Protocollo.	Assicurare che le attività di cura e gestione della catena di approvvigionamento delle terapie CAR-T siano conformi alle raccomandazioni redatte dall’EBMT.	Presentazione delle varie fasi della procedura CAR-T: selezione del paziente, raccolta aferetica, ricovero e reinfusione.

Quando i pazienti si sottopongono a terapia CAR-T, è importante che questi vengano trattati seguendo i giusti protocolli al fine di prevenire possibili complicanze. Gli infermieri dovrebbero garantire che al paziente e alla famiglia vengano fornite informazioni chiare sui criteri richiesti per determinare l’idoneità al CAR-T, incluse la valutazione della malattia, gli esami del sangue, le varie procedure e la gestione della linea endovenosa.

## I. Selezione del paziente

L'ematologo referente di patologia presenta al team trapianti la candidatura di un possibile paziente alla procedura CAR-T. L'eleggibilità alla procedura viene discussa durante una riunione del team trapiantologico, valutando le condizioni generali, lo stato della patologia, l'eventuale necessità della terapia *bridging*, l'aspettativa di vita stimata (conditio sine qua non di almeno 12 settimane) e la compliance ai criteri di attivazione dell'AIFA.

CARATTERISTICHE	RACCOMANDAZIONI EBMT
Età	In base alle caratteristiche del prodotto.
Precedenti neoplasie	Controindicato eccetto per carcinoma in situ in remissione e non in terapia da almeno 3 anni.
Precedente allotrapianto	Non controindicato.
Precedente terapia anti CD19	Non controindicato.
Precedente terapia CAR-T	Non controindicato.
Precedente terapia immunosoppressiva	Non consigliato nelle malattie autoimmuni attive.
Concomitante terapia immunosoppressiva	Controindicato.
Comprovata o sospetta infezione	Controindicazione relativa.
Storia di malattia del SNC	Controindicazione relativa.
TVP o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	Controindicato.

Tabella 2: Criteri di eleggibilità.

Se il paziente possiede i criteri di eleggibilità (Tabella 2), si stabilisce una presunta data per l'esecuzione della linfocitoafesi e viene convocato dal medico referente per un colloquio informativo e consenso informato. Una volta firmato il consenso, il medico del team trapianti convoca il paziente per gli esami di valutazione dell'idoneità della procedura. L'esito degli esami sarà discusso con tutti i membri del Team CAR-T. Se necessario, il paziente potrà anche essere valutato da altri specialisti.

Durante l'incontro è anche discussa la strategia terapeutica da seguire al fine di controllare la malattia durante il periodo tra la raccolta dei linfociti e la somministrazione finale delle cellule CAR-T. La scelta della terapia deve tenere conto delle complicanze che potrebbero

interferire con la terapia linfodepletiva pianificata e dell'emivita di alcuni farmaci che possono interferire con la vitalità e la funzionalità dei linfociti CAR-T da somministrare. Una volta definita l'idoneità alla procedura, si concorda con il centro di raccolta la data definitiva della raccolta linfocitoaferetica.

## **II. Raccolta aferetica**

Il primo step pratico prevede la raccolta dei leucociti tramite leucaferesi ed avviene all'interno dei centri trasfusionali autorizzati. Essa consiste nel prelevare il sangue periferico dal corpo del paziente, separare i leucociti e reimmettere in circolo i restanti componenti ematici. Le procedure di aferesi sono da considerarsi sicure, se eseguite rispettando tutte le linee guida rilasciate dall'EBMT, ma è comunque importante che si esegua un attento monitoraggio del paziente prima, durante e dopo la procedura.

I criteri necessari per poter eseguire la raccolta aferetica sono i seguenti:

- ECOG PS  $\leq$  2 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)<sup>1</sup>;
- Recupero ematologico post citopenia determinata da chemioterapia;
- >3 giorni dalla terapia steroidea;
- Screening virologico;
- PCR negativa;
- Elettroliti e funzionalità renale (creatinina, azotemia e acido urico) nella norma;
- Parametri ematici: Hb > 8 gr/dl, Hct > 24%, neutrofilii > 1000/ mmc, linfociti > 200/mmc; PLT > 30000/mmc;
- Accesso venoso idoneo.

Se il paziente risponde ai criteri sopra elencati, viene convocato dal medico del team trapianti e dall'infermiere per un colloquio definitivo e dal medico dell'unità di raccolta per la valutazione del patrimonio venoso. È importante considerare la possibilità di posizionare un accesso venoso centrale tipo PICC o tipo Arrow.

Successivamente alla raccolta, i linfociti vengono sottoposti ad ingegnerizzazione e il processo di produzione ha durata di 12-16 giorni. Quando esso è completo e sono stati raggiunti i numeri di cellule per le dosi terapeutiche necessarie, le cellule vengono lavate,

---

<sup>1</sup> Scala ideata dall'Eastern Cooperative Oncology Group per misurare l'impatto della malattia sulle capacità di vita quotidiana del paziente oncologico.



concentrate, crioconservate in una dose da infondere al paziente e successivamente inviate al centro che dovrà somministrare il trattamento.

### III. Chemioterapia linfodepletiva

È riconosciuto con il termine di «terapia-ponte», il trattamento chemioterapico eseguito per mantenere il controllo della malattia durante il periodo tra la raccolta dei linfociti e la somministrazione finale del prodotto CAR-T. Quando si sceglie questa terapia si tiene conto di diversi fattori quali la precedente risposta alla chemioterapia, il carico tumorale complessivo o le sedi di distribuzione del tumore. Qualunque sia il trattamento scelto, la terapia-ponte può essere somministrata solo dopo la leucaferesi in modo da non alterare la qualità del prodotto CAR-T.

### IV. Condizionamento linfodepletivo

Una volta ricevuto il prodotto, il medico del team trapianti ne verifica l' idoneità e provvede ad organizzare il ricovero, comunicando data e ora a tutti i componenti del team CAR-T. Il paziente è ricoverato per essere sottoposto a condizionamento linfodepletivo. Al momento dell'ingresso:

- L'infermiere prende in carico l'assistito e individua i suoi bisogni assistenziali;
- Il paziente è sottoposto ad una valutazione infermieristica basale e si esegue la prova di scrittura;
- Si eseguono gli esami ematici:

Test di laboratorio
PCR, procalcitonina, ferritina, fibrinogeno
Bilirubina
AST/ ALT
Creatinina
IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, TNF

Tabella 3: Esami ematici da eseguire prima di iniziare il condizionamento.

- Si esegue ECG.

Il condizionamento linfodepletivo consiste nella somministrazione di chemioterapia, somministrata mediante accesso venoso (PICC o CVC), a dosaggi sovra-massimali nei giorni precedenti l'infusione delle cellule CAR-T. Il suo utilizzo prima dell'infusione

delle cellule CAR-T serve a creare un ambiente favorevole per l'espansione e la sopravvivenza delle cellule CAR-T in vivo.

## V. Reinfusione

Prima di iniziare a scongelare il prodotto CAR-T e procedere con la reinfusione, il paziente deve essere valutato.

	<b>Raccomandazioni EBMT</b>
Infezioni attive	Controindicata
Aritmie cardiache non controllate da terapia	Valutazione rischi - benefici
Ipotensione	Controindicata
Peggioramento o insorgenza di disfunzioni d'organo > 3	Valutazione rischi - benefici
Significativo peggioramento delle condizioni cliniche	Valutazione rischi - benefici
Terapie concomitanti	Utilizzare i corticosteroidi solo in caso di emergenza

Tabella 4: Checklist prima dell'infusione di CAR-T.

Se il paziente risulta idoneo si procede con la premedicazione, effettuata principalmente attraverso derivati del paracetamolo e antistaminici un'ora prima dell'infusione, al fine di prevenire le reazioni avverse. Durante la somministrazione delle cellule non deve essere somministrato alcun altro farmaco.

Prima di eseguire la reinfusione, l'infermiere lava le vie infusionali con Soluzione Fisiologica 0.9% (1). Il medico che si occupa della reinfusione preleva il prodotto, apre il contenitore metallico verificando la corrispondenza paziente-prodotto ed ispeziona la sacca per verificarne l'integrità. Durante lo scongelamento la sacca per l'infusione deve essere collocata all'interno di una seconda sacca sterile al fine di proteggere le vie di accesso alla sacca dalla contaminazione ed evitare fuoriuscite nel caso in cui la prima sacca sia danneggiata.

Una volta raggiunti i 37 gradi della sacca, si raccorda il deflussore in maniera sterile (2) e si connette il Needleless Connector allo spike (3). È necessario utilizzare un set trasfusionale apposito: non possono essere utilizzati i set per infusione dei liquidi o i set

muniti di filtro per la leucodeplezione. Infine, si connette lo spike alla seconda via disponibile della sacca (4) e si procede con l'infusione (5).

Il prodotto, una volta scongelato, risulta stabile a temperatura ambiente per un massimo di 3 ore ma è raccomandato iniziare l'infusione entro 30 minuti.

A procedura avviata, il medico deve segnare l'ora di inizio della reinfusione e la temperatura di scongelamento della sacca somministrata.

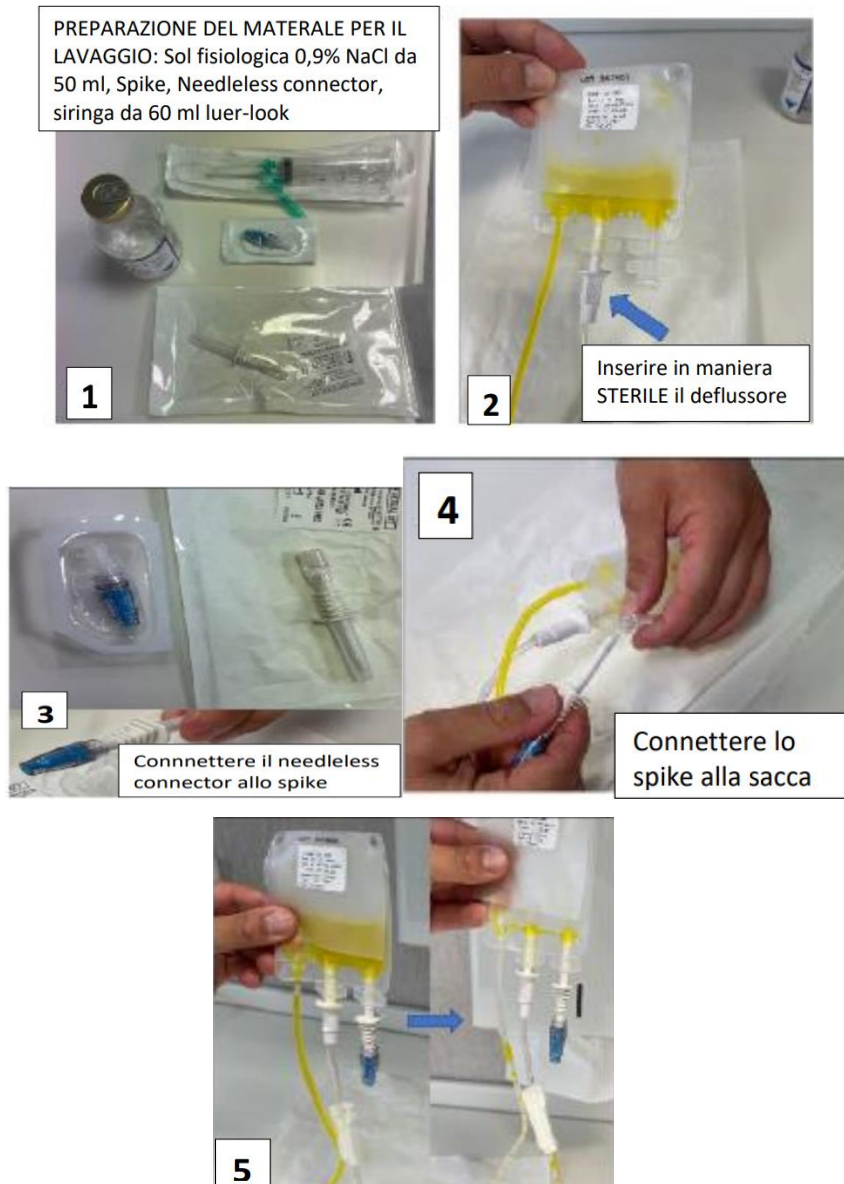


Immagine 6: Connessione della sacca

Ad infusione avvenuta, il medico registra l'orario di fine reinfusione e l'infermiere, tramite il Needleless Connector, procede con l'infusione di 30 o 50 ml di Soluzione

Fisiologica 0.9% (6). Mentre l’infermiere inietta il liquido nella sacca, il medico procede con il “massaggiarla” al fine di raccogliere eventuali residui di cellule resta te adese alle pareti (7). Al termine dell’inserimento della Soluzione Fisiologica, si disconnette la siringa e si procede con l’infusione del lavaggio (8).

Quando la sacca è ormai vuota, si effettua il lavaggio delle vie infusionali e si monitorano i parametri vitali del paziente.

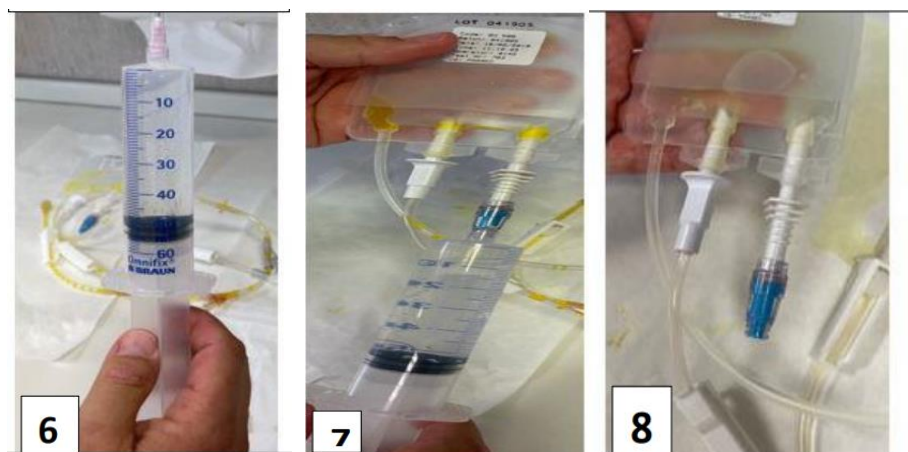


Immagine 7: Lavaggio della sacca.

### 3.3 Monitoraggio e complicazioni

TITOLO	AUTORE ANNO	TIPOLOGIA DI STUDIO	OBIETTIVO	RISULTATI PRINCIPALI
<i>“Infusion of chimeric antigen receptor T cells against dual targets of CD19 and B-cell maturation antigen for the treatment of refractory</i>	Tang F., Lu Y., Ge Y., Shang J., Zhu X.  15 novembre 2019.	Rapporto di ricerca clinica.	Studiare la sicurezza e l’efficacia dell’infusione, somministrando terapia CAR-T a 16 pazienti con mieloma multiplo refrattario.	La sindrome da rilascio di citochine è stata osservata su tutti i pazienti. La maggior parte dei pazienti presentava ipertermia dal giorno successivo all’infusione

<p><i>multiple myeloma”</i></p>				<p>con ritorno alla normalità entro 210 giorni. I livelli infiammatori sono aumentati dopo l’infusione ma ritornati normali entro 10 giorni, a seguito di adeguata assistenza infermieristica .</p>
<p><i>“Strategies for having a more effective and less toxic CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia”</i></p>	<p>Boroojerdi M.H., Rahbarizadeh F., Kozani P.S., Kamali E.  30 agosto 2020.</p>	<p>Revisione della letteratura.</p>	<p>Analizzare gli studi che si sono concentrati sui vari aspetti che influenzano l’efficacia della terapia con cellule CAR-T per il trattamento della LLA e fornire una panoramica sull’assistenza al fine di diminuire gli effetti dati dalle tossicità.</p>	<p>I dati degli studi clinici con cellule CAR-T hanno dimostrato che una grande percentuale di pazienti con LLA ha risposto al trattamento. Ottimizzare gli elementi di base della terapia, i metodi di consegna delle cellule ingegnerizzate , i metodi di introduzione del gene CAR e la</p>

				progettazione di studi clinici potrebbe portare a miglioramenti significativi nelle risposte cliniche e nella gestione delle tossicità.
<i>“Interleukin Inhibitors in Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity Secondary to CAR-T Therapy”</i>	Puri Ferreros, Isabel Trapero.  6 luglio 2022.	Revisione della letteratura.	Studiare l’efficacia degli inibitori dell’interleuchina nell’affrontare la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la neurotossicità secondaria alla terapia CAR-T.	Sono stati analizzati 10 articoli. Tocilizumab è l’unico inibitore dell’interleuchina approvato per CRS secondaria alla terapia CAR-T grazie alla sua efficacia e sicurezza. I nuovi inibitori specifici potrebbero essere efficaci nel migliorare la CRS senza influire sull’efficacia della terapia.
<i>“Beyond CAR T-Cell Therapy: Continued Monitoring and</i>	Reiser V., RN, BSN, BMTCN, OCN.  Marzo 2020.	Revisione della letteratura.	Presentare lo sviluppo della terapia con cellule CAR-T e il processo di infusione con la	La terapia CAR-T è un trattamento rivoluzionario per le neoplasie

<p><i>Management of Complications</i> ”</p>			<p>gestione immediata associata. Sono inoltre illustrate la valutazione del paziente e il monitoraggio della malattia, la diagnostica pertinente, i sistemi di classificazione unici per le tossicità della terapia con cellule CAR-T, indicazioni per l’ospedalizzazione, la profilassi delle infezioni e la gestione della febbre.</p>	<p>ematologiche che esprimono CD19 ma allo stesso tempo presenta importanti rischi di tossicità, tra cui CRS e ICANS. Dai vari studi disponibili, emerge che i pazienti possono presentare complicanze croniche, neurologiche ed immunologiche e persistenti. È fondamentale che il professionista mantenga una conoscenza aggiornata su come gestire questi pazienti.</p>
<p><i>“Patient-reported symptom and functioning status during the first 12 months after CAR T-cell therapy for</i></p>	<p>Wang X.S., Srouf S.A., Whisenant M., Subbiah I.M., Chen T.H., Ponce D., Gonzalez A.G., Kamal M., Mendoza T.,</p>	<p>Studio sperimentale.</p>	<p>Quantificare i sintomi di 60 pazienti, attenendosi a ciò che da loro riferito, durante il primo anno</p>	<p>Un terzo dei pazienti ha sviluppato sindrome da rilascio di citochine di grado 2-4 o neurotossicità. I primi 90</p>

<p><i>hematological malignancies”</i></p>	<p>Cleland C.S., Kebriaei P., Neelapu S.S., Rezvani K., Ahmed S., Shpall E.</p> <p>30 novembre 2021.</p>		<p>successivo al trattamento.</p>	<p>giorni successivi all’infusione hanno rappresentato il periodo più sintomatico. Rispetto ai pazienti con lieve sindrome da rilascio di citochine (grado 0-1), i pazienti che hanno sviluppato grado 2-4 di tossicità hanno riportato molteplici sintomi gravi dopo 30 giorni dalla terapia.</p>
<p><i>“Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management”</i></p>	<p>Brudno J.N., Kochenderfer J. N.</p> <p>Marzo 2019.</p>	<p>Linee guida.</p>	<p>Descrivere le diverse tossicità che sono state riportate dopo l’infusione del CAR-T, rivedere i sistemi di classificazione delle tossicità esistenti e le strategie di gestione e presentare l’approccio terapeutico.</p>	<p>La terapia con cellule CAR-T è un grande progresso nel trattamento delle neoplasie ematologiche. Mentre la tossicità neurologica e la CRS sono ostacoli all’uso della terapia, una migliore comprensione della</p>



				patofisiologia di questi processi aiuterà nello sviluppo di cure di supporto ottimali.
<i>“Frontal predominant encephalopathy with early paligrahy as a distinctive signature of CAR T-cell therapy-related neurotoxicity”</i>	<p>Pensato U., Amore G., D'Angelo R., Rinaldi R., Nicodemo M., Rondelli F., Mondini S., Santoro R., Sammali S., Farolfi A., Spinardi L., Faccioli L., Casadei B., Dicataldo M., Bonifazi F., Zinzani P., Cortelli P., Stracciari A., Guarino M.</p> <p>23 agosto 2021.</p>	Studio sperimentale.	Descrivere quattro pazienti con infusione di cellule CAR-T al fine di presentare le varie complicanze correlate al trattamento, in particolare la neurotossicità.	Tutti i pazienti hanno sviluppato una CRS entro 24 ore dall'infusione di cellule CAR-T, con una durata di 19 giorni. Un disturbo della scrittura è stato osservato come la prima manifestazione neurologica in tutti i pazienti. Inizialmente si è presentata una ripetizione di lettere scritte che si è rapidamente evoluta in agrafia più complessa e presenza di scarabocchi illegibili.

L'immunoterapia con cellule CAR-T si è dimostrata in grado di indurre risposte cliniche rapide e durature, ma spesso può essere causa di tossicità acute che possono essere pericolose per la vita.

Per questo motivo, una volta avvenuta la reinfusione, il paziente viene valutato con metodi multiparametrici almeno ogni 8h. In caso di variazioni comunicate dall'infermiere o di Mews Score<sup>2</sup>  $\geq 3$ , il medico del CAR-T entra in contatto immediatamente con gli altri specialisti, valutando la possibilità di trasferire il paziente in terapia intensiva.

Le principali complicanze attese entro un mese (*follow up a breve termine*) dalla reinfusione sono:

- **Sindrome da rilascio di citochine (CRS):** è innescata dall'attivazione delle cellule T a seguito del riconoscimento, da parte del recettore CAR, dell'antigene bersaglio espresso sulla cellula tumorale. Le cellule T così attivate rilasciano citochine, monociti e macrofagi. Insorge mediamente tra 1 e 14 giorni dopo l'infusione e può durare da 1 a 10 giorni. La presentazione clinica di solito inizia con febbre, mialgie, astenia e ipotensione, ma può portare ad un interessamento sistemico con disfunzione d'organo. L'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) ha sviluppato un criterio di classificazione, noto come Consensus Grading (Immagine 9).

Il trattamento della CRS varia a seconda della gravità dei sintomi partendo da una terapia di supporto fino, in caso di CRS moderata o grave (grado  $\geq 2$ ), all'utilizzo di farmaci specifici, atti a ridurre i livelli di citochine in circolo (Tocilizumab), associati a corticosteroidi.

- **Neurotossicità associate alle cellule effettrici immunitarie (ICANS):** può manifestarsi con delirio, encefalopatia, afasia, letargia, difficoltà di concentrazione, agitazione, tremore, convulsioni e, nei casi peggiori, edema cerebrale. Il tempo medio di insorgenza dei primi sintomi è di circa 6 giorni dopo l'infusione; la durata dei sintomi varia dai 2 ai 9 giorni. Può avvenire durante o dopo la risoluzione della CRS. Anche nel caso dell'ICANS, l'ASTCT ha proposto dei criteri unificati per la valutazione del grado di severità e del trattamento

---

<sup>2</sup> La scala MEWS (Modified Early Warning Score) è uno strumento validato che, attraverso una serie di parametri, è in grado di identificare il grado di instabilità clinica del paziente.

associato (Immagine 9). Al fine di monitorare il paziente è possibile utilizzare i criteri CARTOX-10.

- Each task done correctly = 1 point
- **Orientation:** year, month, city, hospital, president (1 point each, 5 points total)
  - **Naming:** hold up or point to 3 objects (pen, clock, cup) and ask patient to name them (1 point each, 3 points total)
  - **Writing:** ask patient to write a standard sentence (1 point)
  - **Counting/Attention:** ask patient to count backwards from 10 to 1, or from 100 by 10's (1 point)

Score:

- Normal = 10
- Grade 1 = 7-9
- Grade 2 = 3-6
- Grade 3 = 0-2

Immagine 8: CARTOX-10

Il trattamento della neurotossicità varia a seconda della gravità dei sintomi. Ad oggi, l'unica terapia standardizzata nella gestione dei pazienti con tossicità  $\geq 2$  è a base di corticosteroide ad alte dosi, associato a terapia di supporto per la gestione dei sintomi. Nel caso di refrattarietà alla terapia steroidea, è sempre più evidente l'efficacia degli anticorpi monoclonali atti a inibire l'effetto delle principali citochine pro-infiammatorie, sebbene il loro utilizzo in questo campo sia considerato *off-label*<sup>3</sup>. L'utilizzo del Tocilizumab sembra peggiorare la sintomatologia neurologica favorendo l'aumento dell'IL-6 nel sangue.

Cytokine Release Syndrome					Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome						
ICU	Therapy	Hypoxia	Low Blood Pressure	Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$	ICE score	Alert status	Seizure	Cerebral oedema	Therapy	ICU	
No necessary	If grade 1 persists 3 days, consider Tocilizumab	Absent	Absent	Present	Grade 1	7-9	Awakens spontaneously	Absent	Close monitoring	Alert your ICU and neurologist	
Alert your ICU	Tocilizumab	If present, only requires O2 supplement $\leq 6\text{l/min}$	Present Does not require vasopressors	Present	Grade 2	3-6	Awakens to voice	Absent	DXM * If associated CRS $\geq 1 \rightarrow$ administer also Tocilizumab	Alert your ICU and neurologist	
Management in ICU	Tocilizumab and DXM	If present, requires O2 supplement $>6\text{l/min}$	Present Requires 1 vasopressor	Present	Grade 3	0-2	Awakens only to tactile stimulus	Focal, generalised but fast resolution, non convulsive seizure in EEG	DXM * If associated CRS $\geq 1 \rightarrow$ administer also Tocilizumab	Management in ICU	
Management in ICU	Tocilizumab and, DXM or High Dose MP	If present, requires positive pressure (CPAP, BPAP, mechanical ventilation)	Present Requires $\geq 2$ vasopressors (excluding vasopressin)	Present	Grade 4	Patient is unable to perform ICE score	Patient is unarousable or requires vigorous stimuli	Life-threatening prolonged seizure ( $\geq 5$ min) or repetitive electric seizures without return to normal activity	Diffuse cerebral oedema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or papilloedema; or cranial nerve IV palsy or Cushing's triad	High dose MP * If associated CRS $\geq 1 \rightarrow$ administer also Tocilizumab	Management in ICU

Immagine 9: ASTCT Consensus Grading per la CRS – ASTCT Grading per l'ICANS.

Tra le manifestazioni cliniche maggiormente presenti, associate a neurotossicità, ritroviamo i disturbi del linguaggio. Il disturbo della scrittura è la prima manifestazione

<sup>3</sup> Il termine indica un utilizzo nella pratica clinica di farmaci già registrati dagli enti regolatori ma utilizzati in maniera non conforme, per popolazione, posologia o patologia, alle condizioni autorizzate.

neurologica ed è caratterizzato dalla ripetizione di lettere scritte associate a lieve aprassia<sup>4</sup>. Può capitare che esso si evolva rapidamente portando ad una agrafia più complessa, che a volte può presentarsi con scarabocchi illeggibili, associata a rallentamento ideomotorio, rallentamento della funzionalità, lieve afasia, discalculia, e tremore mioclonico.

Al fine di poter monitorare questa complicanza, possono essere eseguiti dei test grafologici: viene chiesto al paziente di scrivere la stessa frase al momento dell'ingresso e in maniera sistematica dopo la reinfusione.

Nell'immagine 10 è possibile notare l'agrafia nei pazienti ICANS: ritroviamo la stesura fedele della frase italiana scritta dai pazienti, seguita dalla stessa frase italiana riportata senza ripetizioni letterali e quindi la sua traduzione in inglese. La frase è stata scritta da due pazienti differenti all'esordio dell'ICANS (A e B) e dopo una completa risoluzione clinica della neurotossicità (C). Si evince dunque che la paligrafia può rappresentare una manifestazione neurologica precoce e facilmente rilevabile se si esegue un attento monitoraggio del paziente.

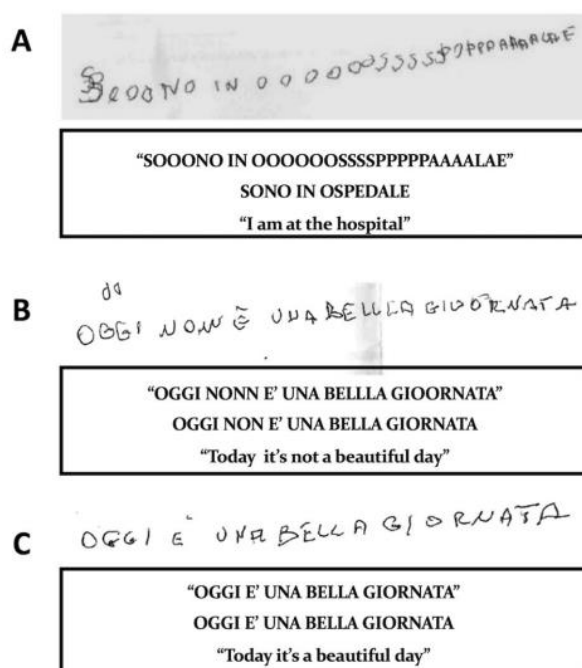


Immagine 10: Scrittura di una frase da un paziente X all'esordio dell'ICANS (A), da un paziente Y all'esordio dell'ICANS (B) e dopo la completa risoluzione clinica (C).

<sup>4</sup> L'aprassia è un disturbo neuropsicologico per cui un malato, pur essendo indenne da paralisi, atassia o demenza, manifesta evidenti difficoltà o incapacità nell'eseguire movimenti volontari.

- Immunologiche: l'infusione delle cellule CAR-T compromette l'immunità del paziente determinando diverse problematiche. L'ipogammaglobulinemia pone il paziente a rischio di infezioni per questo è importante che si monitorino i livelli delle IgG. La citopenia è comune dopo la chemioterapia linfodepletiva, aggravando il rischio di infezione e ipogammaglobulinemia; sono quindi richiesti un attento monitoraggio e supporto trasfusionale. Infine, gli episodi febbrili sono comuni dopo la terapia. Il paziente può o non può essere neutropenico durante la febbre e deve essere trattato di conseguenza. L'iter diagnostico di partenza prevede anamnesi completa, emocolture, urinocoltura e almeno una radiografia del torace.

Dopo 28-100 giorni (*follow up* a medio termine) dalla reinfusione, possono presentarsi ulteriori complicanze che includono:

- La sindrome da lisi tumorale ritardata: è una complicanza metabolica potenzialmente fatale che avviene quando le cellule tumorali vanno incontro ad apoptosi, spontaneamente o più spesso come effetto di terapia citoreducente. È caratterizzata da iperuricemia e squilibri elettrolitici (ipocaliemia, iperfosfatemia e ipocalcemia). Una non tempestiva correzione di tali squilibri può rapidamente portare a danno renale, crisi epilettiche e aritmie cardiache;
- La sindrome da attivazione macrofagocitaria e CRS ritardata;
- Aplasia delle cellule B: questa è una diretta conseguenza della risposta al CAR-T e può persistere per diversi anni provocando ipogammaglobulinemia;
- Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD): le cellule CAR-T inducono raramente GvHD ma è comunque necessario eseguire il monitoraggio.
- Infezioni: oltre i 30 giorni predominano le infezioni virali, soprattutto a livello respiratorio. Le infezioni tardive possono riflettere una carenza prolungata di immunoglobuline e linfopenia.
- Neutropenia, trombocitopenia e anemia sono comuni ma generalmente si risolvono lentamente nell'arco di diversi mesi.

Il *follow up* a lungo termine (> 100 giorni) è suddiviso in due fasi: durante il primo anno post-terapia il paziente viene valutato ogni 3 mesi; da un anno ai 15 anni successivi, le valutazioni sono eseguite in maniera annuale. In questa fase si devono considerare:

- Lo stato di malattia;
- Ulteriori trattamenti somministrati dopo la terapia con cellule CAR-T;
- Gli effetti tardivi;
- Eventuali infezioni;
- Stato immunologico: marcatori cellulari, immunoglobuline;
- Insorgenza di nuovi tumori;
- Nuove malattie autoimmuni;
- Valutazione endocrinologica, riproduttiva e ossea;
- Stato neurologico;
- Stato psicologico e qualità della vita;
- Stato cardiovascolare;
- Stato respiratorio;
- Stato gastrointestinale ed epatico.

### 3.4 Il ruolo dell'infermiere nelle CAR-T

TITOLO	AUTORE ANNO	TIPOLOGIA DI STUDIO	OBIETTIVO	RISULTATI PRINCIPALI
<i>“Tisagenlecleucel Therapy: Nursing Considerations for the Outpatient Setting”</i>	Cunningham K., DiFilippo H., Henes K., Irwin L., Napier E., Weber E.  16 agosto 2021.	Manoscritto.	Fornire una guida sul ruolo degli infermieri nella somministrazione della terapia con Tisagenlecleucel e nell'assistenza postinfusionale in pazienti adulti con linfoma diffuso	Gli infermieri sono vitali per il successo dei processi di gestione del paziente coinvolti in terapia con CAR-T. Gli infermieri devono essere accuratamente istruiti sulla terapia, sulla gestione degli

			a grandi cellule B.	eventi avversi e devono essere in grado di comunicare tutti gli aspetti della terapia con il team multidisciplinare, la famiglia e il paziente stesso.
<i>“CAR T-Cell Therapy Updates in nursing management”</i>	Brittney Baer, BSN, RN.  Giugno 2021.	Revisione della letteratura.	Discutere gli aggiornamenti nella gestione infermieristica delle terapie con cellule CAR-T e il loro uso nei pazienti adulti.	Gli operatori sanitari e gli infermieri hanno bisogno di formazione e istruzione aggiornate per quanto riguarda la cura dei pazienti che ricevono terapia CAR-T, i tipi di terapie disponibili e la gestione degli eventi avversi associati. Le strutture autorizzate a somministrare la terapia dovranno mantenere la formazione del personale al fine di garantire cure

				esperte e sicure ai pazienti.
<i>“Chimeric Antigen Receptor T-Cell Emergencies: Inpatient Administration, Assessment, and Management”</i>	Jackson S., Wheatley T.  Aprile 2021.	Revisione della letteratura.	Utilizzare un caso di studio per illustrare la valutazione e la gestione della tossicità di un paziente sottoposto a terapia con cellule CAR-T per linfoma diffuso a grandi cellule B.	La sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità sono due tossicità comuni, potenzialmente pericolose per la vita, che possono essere invertite con l’identificazione e precoce degli infermieri e il trattamento mediante interventi basati sull’evidenza.

Fondamentale per l’assistenza ai pazienti sottoposti a terapia CAR-T è la figura dell’infermiere. All’interno del team multidisciplinare, la formazione degli infermieri è essenziale per erogare un’assistenza sicura e competente. Il professionista infermiere deve conoscere le modalità di gestione, preparazione ed infusione della sacca contenente le cellule modificate e deve essere in grado di individuare, attraverso score specifici, gli effetti collaterali.

I rifiuti vanno smaltiti in un doppio sacco, etichettati, numerati e collocati all’interno dei rifiuti a rischio biologico. I rifiuti taglienti devono essere collocati in appositi ago-box, contrassegnati ed etichettati come rifiuti a rischio biologico. È fondamentale che l’operatore utilizzi gli appositi DPI, sia durante la procedura di smaltimento rifiuti sia durante il trattamento con il paziente. Inoltre, è necessario che l’infermiere pratichi la



corretta igiene delle mani prima e dopo il contatto con il paziente, prima della manipolazione delle forme farmaceutiche orali e ogni qualvolta si abbia contatto con i dispositivi o linee infusionali dell'assistito per evitare lo sviluppo di infezioni.

L'infermiere dell'afesi determina se l'accesso venoso centrale o periferico è appropriato: il CVP deve restare fermo durante l'infusione ed è importante tenere in considerazione la dimensione della vena, l'elasticità, la pervietà, l'integrità, la posizione e se la vena può supportare le velocità del flusso sanguigno. L'accesso venoso centrale viene preso in considerazione se le vene del paziente non soddisfano gli standard indicati: il posizionamento avviene il giorno dell'afesi e viene scelto un CVC non tunnellizzato. La gestione del CVC è responsabilità infermieristica e deve avvenire con completa sterilità.

Durante la reinfusione, l'infermiere è responsabile, assieme al medico, della somministrazione della premedicazione, della corretta identificazione del paziente, del controllo dell'integrità della sacca e della valutazione dei segni vitali. Questi ultimi vengono registrati prima, durante e dopo l'infusione. È fondamentale che la registrazione avvenga una volta ogni 4 ore per monitorare segni e sintomi della CRS e dell'ICANS. Per valutare il grado della complicità devono essere utilizzate le scale già precedentemente presentate, la cui compilazione è a cura dell'infermiere e il paziente deve essere sottoposto periodicamente a dei test grafici. Per avere un quadro più completo, possono essere eseguiti giornalmente esami del sangue, tra cui emocromo completo, chimica, PCR e ferritina.

I pazienti possono peggiorare rapidamente e gli infermieri devono segnalare tempestivamente i cambiamenti al team per garantire un riconoscimento e un trattamento precoci dell'eventuale complicità. Anche il trattamento dei sintomi spetta all'infermiere: i pazienti possono richiedere misure di supporto, come Paracetamolo, liquidi per via endovenosa o ossigeno-terapia.

Al momento della dimissione, i pazienti e i loro caregiver devono ricevere informazioni scritte sui potenziali effetti collaterali e su chi contattare in caso di problemi o preoccupazioni. È importante che i pazienti sappiano che:

- Devono rimanere nelle immediate vicinanze dell'ospedale per almeno 4 settimane dopo l'infusione;

- Devono avere a disposizione un caregiver durante i primi 3 mesi successivi all'infusione;
- È controindicato guidare per 8 settimane dopo l'infusione o dopo la risoluzione dei sintomi neurologici, a causa del rischio di neurotossicità ritardata.

Anche dopo le dimissioni, la durata minima raccomandata del follow-up è di 15 anni, con valutazione annuale.

Accanto alle competenze di natura clinico-assistenziale, all'infermiere viene attribuito un ruolo-chiave per la gestione della parte educativa e relazionale. Deve rappresentare un punto di riferimento per eventuali preoccupazioni e/o paure legate alla dimissione, una figura di supporto per la gestione delle informazioni essenziali per un corretto *follow-up* a lungo termine.

## 4. DISCUSSIONE

Negli ultimi decenni, l'avvento delle terapie immunitarie, in particolare la terapia con cellule CAR-T, ha rivoluzionato il trattamento del cancro: essa, infatti, rappresenta la prima forma di trattamento delle neoplasie onco-ematologiche refrattarie alla terapia o in recidiva sia nel paziente pediatrico che adulto. Ad oggi, i risultati più significativi sono stati raggiunti nelle leucemie linfoblastiche acute e nei linfomi non-Hodgkin a cellule B. Sono inoltre in corso diversi studi per la cura del mieloma multiplo e della leucemia mieloide acuta.

Il primo obiettivo all'interno di questo lavoro è quello di presentare la terapia CAR-T, i farmaci autorizzati dall'EMA e analizzare la situazione in Italia. Lo scopo principale di questa terapia è quello di rieducare e potenziare il sistema immunitario e suscitare una risposta da parte di quest'ultimo contro le cellule cancerogene.

Le CAR sono molecole sintetiche espresse in superficie che possono concedere alle cellule T la capacità di concentrare la loro tossicità verso una cellula tumorale che esprime l'antigene bersaglio CAR. La capacità delle CAR di riconoscere e interagire con tali antigeni dipende proprio dalla struttura, caratterizzata da un dominio extracellulare, costituito da un dominio target e da una cerniera denominata *spacer*, e da un dominio intracellulare. Questi domini sono tra loro collegati dal dominio transmembrana che funge anche da ancoraggio per il CAR sulla membrana della cellula. Quando le CAR incontrano l'antigene bersaglio, la via di segnalazione innescata a valle porta all'attivazione delle cellule T. La maggior parte degli antigeni bersaglio presi di mira dai CAR-T nei tumori maligni sono espressi anche dalle cellule T normali: la rimozione in eccesso da parte dei CAR-T di queste ultime può determinare immunosoppressione ed esporre maggiormente il paziente al rischio di infezione.

Le terapie CAR-T che hanno ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) nell'Unione Europea sono Kymriah (*tisagenlecleucel*), autorizzato il 22 agosto 2018 e Yescarta (*axicabtagene ciloleucel*), autorizzato il 23 agosto 2018. L'AIFA ha rispettivamente approvato questi farmaci nell'agosto e novembre 2019. Ogni sacca di *axicabtagene ciloleucel* contiene quindi cellule CAR-T, 300 mg di sodio, 3,4 ml di dimetilsolfossido e possono esserci quantità residue di gentamicina. È indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e linfoma

a cellule B ad alto grado (HGBL) refrattario o recidivante a seguito del trattamento con chemioterapia, di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattari o recidivanti dopo due o più linee di terapia sistemica. Infine, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare refrattario o recidivante dopo tre o più linee di terapia sistemica. La dose target è di  $2 \times 10^6$  cellule CAR-T per kg di peso corporeo. Dopo l'infusione il paziente deve essere monitorato per almeno dieci giorni per il controllo dei principali effetti collaterali: è fondamentale il controllo, dal giorno zero, come previsto dalle linee guida internazionali, di frequenza cardiaca, saturazione dell'ossigeno, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e temperatura corporea.

Per quanto riguarda *tisagenlecleucel*, ogni sacca di etilene vinil acetato contiene cellule T CAR-positivo, 2,43 mg di sodio per ml ed altri eccipienti, tra cui glucosio, soluzione di albumina umana, potassio cloruro, magnesio cloruro, alluminio e acqua per preparazioni iniettabili. È indicato per il trattamento di pazienti pediatrici e adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta refrattaria o recidivante, pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario a seguito di due o più linee di terapia sistemica, pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. Per quanto riguarda la posologia essa varia in base alla patologia e alle caratteristiche del paziente:

- Per pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA fino a 50 kg:  $0,2-5 \times 10^6$  cellule CAR-T positive/ kg;
- Per pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA sopra i 50 kg:  $0,1-2,5 \times 10^8$  cellule CAR-T positive;
- Per pazienti adulti con DLBCL e LF:  $0,6-6 \times 10^8$  cellule CAR-T positive.

È importante monitorare il paziente per i dieci giorni successivi all'infusione per eventi neurologici come encefalopatia, stato confusionale o delirium. Altre manifestazioni includono riduzione del livello di coscienza, afasia, crisi epilettiche. Questi sintomi possono essere associati alla sindrome da rilascio di citochine.

In Italia, le CAR-T sono state approvate sulla base di una lunga contrattazione avvenuta con le aziende titolari che ha portato a stabilire un prezzo e una politica di rimborso da parte del nostro Paese nei confronti proprio delle ditte titolari. L'AIFA ha introdotto un modello di rimborso mai usato in precedenza nel Servizio Sanitario Nazionale, ossia il

*payment at results*: l'ospedale si occuperà di pagare le terapie solo se queste si dimostrano efficaci, altrimenti il farmaco sarà erogato a carico dell'azienda farmaceutica. Si tratta di una evoluzione del precedente “*payment by result*” in cui il pagamento era comunque dovuto e, se si dimostrava che la malattia era progredita, l'azienda doveva restituire il prezzo del farmaco.

Il processo di produzione delle CAR-T prevede diversi passaggi che devono essere eseguiti seguendo le leggi GMP (Good Manufacturing Practice). Si tratta di un procedimento molto complesso che necessita di un adeguato monitoraggio clinico del paziente dopo l'infusione del trattamento. Per questo, i centri specializzati in ematologia, pediatria e per adulti, per poter essere autorizzati alla somministrazione delle terapie CAR-T, devono essere in possesso di specifici requisiti quali ad esempio: la certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le Direttive UE, l'accreditamento JACIE per il trapianto allogenico, un centro di aferesi, un laboratorio per la criopreservazione, la disponibilità di un posto letto in Terapia Intensiva e la presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze. La normativa AIFA fa riferimento all'accreditamento JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT), un'agenzia creata nel 1998 dall'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) e dall'ISCT (International Society for Cellular Therapy), due enti no profit fondamentali per l'applicazione medica delle cellule staminali. L'obiettivo principale è quello di promuovere un'assistenza di alta qualità ai pazienti durante le fasi di raccolta, manipolazione e utilizzo clinico delle cellule staminali. Inoltre, stabilisce le competenze del personale medico ed infermieristico e i requisiti strutturali e tecnologici che un centro trapianti deve possedere.

L'AIFA pubblica sul proprio sito l'elenco dei Centri autorizzati alla somministrazione del trattamento che sono in continua crescita. Attraverso la ricerca per il raggiungimento del primo obiettivo è stata analizzata nel dettaglio la situazione della regione Marche e la rispettiva normativa. A seguito della valutazione delle varie strutture ospedaliere pubbliche marchigiane che potessero avere i requisiti necessari richiesti dall'AIFA, attraverso il decreto n.20 del 27 luglio 2020, si autorizza la Clinica di Ematologia dell'AOU Marche di trattare i pazienti con età adulta con le terapie geniche CAR-T. Inizialmente il trattamento era autorizzato solo con i medicinali *tisagenlecleucel* e *axicabtagene ciloleucel*; successivamente, a seguito del decreto n.12 del 18 maggio 2022

è stato anche autorizzato l'utilizzo con il medicinale *brexucabtagene autoleucel*. Quest'ultimo è stato approvato dall'EMA nel luglio 2020 ed è indicato per i pazienti con linfoma mantellare in recidiva o refrattario alla terapia standard.

Per rispondere al secondo obiettivo, è stato fondamentale consultare il Protocollo per la presa in carico del paziente CAR-T redatto proprio dall'équipe CAR-T del reparto di Ematologia dell'AOU Marche. L'obiettivo mirava ad offrire una descrizione delle varie fasi del processo di produzione delle CAR-T. In primo luogo, è importante sottolineare che le responsabilità sono condivise tra i vari membri di una équipe:

- Il medico ematologo referente di patologia si occupa di candidare il paziente alla procedura, partecipa alla valutazione della sua eleggibilità, presiede ai colloqui informativi e collabora con il paziente.
- Il medico del Team Trapiantologico valuta l'eleggibilità, presiede ai colloqui informativi, organizza l'esecuzione degli esami di idoneità e il posizionamento dell'accesso venoso, raccoglie tutta la documentazione necessaria ed è il responsabile della linfocitoafesi e della reinfusione.
- Il CAR-T Team è costituito dall'ematologo, dal team trapianti, dal neurologo e dall'intensivista che insieme valutano la idoneità del paziente e si occupano della gestione delle complicanze.
- Il medico dell'Unità di Raccolta si occupa dell'esecuzione della linfocitoafesi.
- Il personale dell'Unità di Processazione si occupa della ricezione del kit per la raccolta, dell'invio del prodotto fresco e della gestione del prodotto finale.
- L'infermiere è responsabile della presa in carico del paziente e dell'individuazione dei suoi bisogni assistenziali, della somministrazione corretta e sicura della sacca, del monitoraggio del paziente nel *follow-up*, del sostegno emotivo del paziente e dei *caregivers*.

Il primo step prevede la selezione del paziente: l'ematologo referente di patologia che ha preso in carico il paziente all'esordio della malattia, propone al team trapianti la possibile candidatura del paziente. L'eleggibilità alla procedura viene discussa collegialmente durante la riunione settimanale del team trapiantologico, con la valutazione delle condizioni generali, dello stato di malattia, della eventuale necessità di terapia *bridging*, della aspettativa di vita stimata e della compliance ai criteri di attivazione AIFA. Il paziente viene convocato per un colloquio informativo e per ottenere il consenso

informato, senza il quale la procedura non potrebbe proprio iniziare. Una volta firmato il consenso, il medico del team trapianti convoca il paziente per gli esami di valutazione dell'idoneità alla procedura. Vengono valutati gli esami ematici, gli esami cardiologici, gli esami neurologici e il test di gravidanza sulle donne in età fertile. L'esito dei test viene valutato dai vari membri dell'équipe. Una volta definita l'idoneità alla procedura, si concorda con il centro di raccolta la data per eseguire la leucaferesi, ossia un prelievo di sangue periferico da cui verranno separati i leucociti e reimmessi in circolo i restanti elementi ematici. Il prodotto di leucaferesi viene arricchito di linfociti T, congelato e spedito in quelle che sono identificate come *cell factories*, ossia dei luoghi dove i linfociti subiscono il processo di ingegnerizzazione genetica. Viene introdotto in coltura un vettore virale che codifica per un gene ricombinante portando alla formazione del Recettore Chimerico dell'Antigene (CAR): nel dettaglio, il vettore introduce materiale genetico che si integra in maniera permanente nel genoma delle cellule del paziente. Il recettore permette ai linfociti T modificati di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali e di legarsi ad esse per poterle distruggere. Il processo di produzione delle CAR-T dura circa due settimane in modo da raggiungere i numeri di cellule per le dosi terapeutiche necessarie; una volta lavate e congelate, le cellule vengono inviate al centro che si occupa della somministrazione.

A causa della natura complessa dei prodotti con cellule CAR-T, è necessaria l'esecuzione di una serie di test di controllo di qualità che comprendono i test sulla sicurezza (sterilità del terreno di coltura, monitoraggio e formazione continua dell'operatore) e altri test che verificano la stabilità del prodotto. È molto importante, considerando anche i costi di queste terapie avanzate, che il prodotto sia di qualità: le aree di produzione devono essere mantenute sterili e pulite ed è necessario ridurre il rischio di contaminazione.

Prima dell'infusione il paziente è sottoposto ad una serie di controlli clinici e ad una chemioterapia linfodepletiva. Questa viene definita dalla maggior parte degli articoli consultati come "terapia-ponte": il suo obiettivo è quello di prevenire una progressione della malattia clinicamente significativa che porta ad una compromissione d'organo o qualsiasi altra complicanza che potrebbe impedire al paziente di ricevere le cellule CAR-T. Essa varia in funzione della patologia ematologica di partenza ed è scelta dall'ematologo in base a vari fattori quali la precedente risposta alla chemioterapia, il carico tumorale complessivo, le sedi di coinvolgimento del tumore. Qualunque sia il

trattamento che viene scelto, la terapia-ponte può essere somministrata solo a seguito della leucaferesi in modo che non ne risenta la qualità dei leucociti prelevati. Il paziente deve essere monitorato, mediante esami di laboratorio o l'*imaging*, durante il periodo della chemioterapia in modo da prevenire o trattare rapidamente eventuali complicanze che possono insorgere nei giorni di preparazione delle cellule CAR-T. Una volta che il paziente viene ricoverato per ricevere le cellule CAR, 3-5 giorni prima dell'infusione viene sottoposto al condizionamento linfodepletivo per creare un ambiente favorevole per l'espansione e la sopravvivenza delle cellule CAR-T. Sono stati condotti diversi studi sulla tipologia di chemioterapico più idonea: in uno studio clinico che ha coinvolto 30 pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta di tipo B (B-ALL) presso il Fred Hutchinson Cancer Research Center si è dimostrato che i farmaci maggiormente efficienti sono la ciclofosfamida e la fludarabina combinate. L'unità che riceve i prodotti CAR-T deve disporre di contenitori e luoghi adeguati: le linee guida dell'EMA richiedono la necessità di un sito di stoccaggio con accesso protetto e il personale addestrato. Lo scongelamento del prodotto deve essere iniziato solo quando si è certi che le condizioni del paziente sono adeguate alla somministrazione e che la sacca sia integra; è fondamentale infatti esaminare attentamente la sacca per vedere se c'è presenza di tagli o crepe e nel caso in cui si manifesti un qualunque segno di danneggiamento, questa non deve essere utilizzata. Durante lo scongelamento, che deve avvenire ad una temperatura di 37 gradi, la sacca per infusione deve essere collocata all'interno di una seconda sacca sterile al fine di proteggere gli accessi della sacca per infusione dalla contaminazione. I vari articoli analizzati presentano diverse metodiche di scongelamento, dal bagno termostatico al metodo a secco ma l'elemento principale è che la sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo di scongelamento appena il ghiaccio non è più visibile all'interno della sacca e conservato a temperatura ambiente (20-25 gradi). Le raccomandazioni sottolineano l'importanza di somministrare il prodotto entro 30 minuti al fine di preservarne la massima qualità. Per la somministrazione deve essere utilizzato un tipico set con dimensione dei pori di 50-200 mm e, secondo quanto riportato dai produttori, si raccomanda l'utilizzo di set non filtrati. È importante l'esecuzione della premedicazione per prevenire le reazioni avverse: sono utilizzati generalmente 500-1000 mg di paracetamolo per via orale e da 12,5 a 25 mg di antistaminici, come clorfeniramina e difenidramina per via endovenosa o orale e si deve evitare l'utilizzo di corticosteroidi



che possono danneggiare il prodotto CAR-T. Quest'ultimo deve essere collegato in modo asettico alla porta di un catetere venoso centrale e si deve utilizzare un'apposita via, precedentemente lavata con NaCl 0.9%. Come per i prodotti a base di sangue e cellule staminali, durante l'infusione non può essere somministrato alcun altro farmaco. L'intero contenuto deve essere somministrato entro 30 minuti mediante gravità o pompa peristaltica. Prima e durante l'infusione è richiesta la disponibilità del carrello di emergenza e di dosi di Tocilizumab per il trattamento di eventuali complicanze.

È fondamentale durante la fase dell'infusione il ruolo dell'infermiere: è colui che si occupa della somministrazione della premedicazione e della terapia CAR-T e della gestione, in completa sterilità, del CVC, dello smaltimento della sacca e del set per l'infusione. Gli operatori che manipolano le sacche devono utilizzare le precauzioni adeguate quali guanti e occhiali di protezione. La gestione dei rifiuti viene categorizzata tra le precauzioni standard assieme all'igiene delle mani e l'utilizzo dei DPI per questo gli infermieri devono essere a conoscenza della normativa e dei protocolli aziendali sul corretto smaltimento dei rifiuti. I farmaci CAR-T contengono cellule ematiche di origine umana geneticamente modificate: tutto ciò che è stato a contatto con il medicinale deve essere smaltito e manipolato come rifiuto a rischio biologico.

Poiché questa terapia non è scevra da rischi ed effetti collaterali, è richiesto che il paziente resti ricoverato per circa 10-15 giorni dopo l'infusione: le raccomandazioni dell'EBMT sottolineano che il *follow-up* ambulatoriale è possibile solo nei centri che permettono una valutazione del paziente 7 giorni su 7, 24 ore su 24 con disponibilità immediata di cure ospedaliere. In particolare, distinguiamo:

- Gli effetti collaterali immunomediati, ossia la sindrome da rilascio delle citochine (CRS) e la tossicità neurologica (ICANS);
- Gli effetti collaterali “*on target*”, come l'aplasia delle cellule B e l'ipogammaglobulinemia, dovuti alla persistenza in circolo delle cellule CAR-T con conseguente aumentato rischio di infezione;
- Citopenie favorite dalle precedenti linee di trattamento, dalla chemioterapia linfodepletiva o dallo stato infiammatorio che si instaura in presenza di ICANS o CRS.

La letteratura approfondisce molto le due principali complicanze, ossia la CRS e l'ICANS.

La CRS è una risposta immunitaria dovuta al rilascio delle citochine dalle cellule CAR-T e provoca febbre, ipotensione, distress respiratorio, rash, tachicardia. Essa può anche portare ad un interessamento sistemico con coinvolgimento degli apparati cardiovascolare, respiratorio, renale, epatico e neurologico. La gravità della CRS può variare a seconda dell'entità di attivazione delle cellule immunitarie. L'identificazione precoce, responsabilità principalmente infermieristica, e la corretta gestione sono fondamentali per salvare la vita del paziente.

MO 170  
Rev. 00 del 15/6/21  
Data di emissione 15.06.2021

**CAR T: SCHEDA MONITORAGGIO REAZIONI AVVERSE**

Programma Trapianti  
Clinica di Ematologia-SIMT

SINDROME CRS: COGNOME: \_\_\_\_\_ NOME: \_\_\_\_\_ DATA DI NASCITA: \_\_\_\_\_

DATA	ORA	T.C.	P.A.	F.C.	SpO2	DIURESIS	DIARREA	NAUSEA	MIALGIA	EDEMA	CEFALEA	BRIVIDI	ASTENIA	FIRMA

Pag 2 di 2

Legenda:  
SI: Segno/Sintomo presente  
NO: Segno/Sintomo non presente

Immagine 11: Scheda di monitoraggio infermieristico della sindrome CRS.

La Società Americana per i Trapianti e la Terapia Cellulare (ASTCT) ha pubblicato una scala di valutazione con i vari gradi di CRS: si distinguono 5 gradi. Si definisce grado 1 di CRS un paziente con febbre che può essere associata ad altri sintomi come mialgia, malessere ed artalgia; il trattamento è generalmente a base di terapia antipiretica. Il grado 2 è caratterizzato da febbre con ipotensione che non richiede vasopressori e/o ipossia che richiede l'utilizzo di ossigeno erogato mediante cannula nasale a basso flusso. Si definisce CRS di grado 3 invece la presenza di febbre, ipotensione che richiede l'utilizzo di un vasopressore e/o ipossia che richiede ossigeno ad alto flusso. Si distingue il grado 3 dal successivo dal fatto che è richiesto l'utilizzo di un solo vasopressore. Dunque, l'uso di farmaci vasopressori multipli, associato a una ipossia grave tale da richiedere trattamenti a pressione positiva (CPAP, intubazione) caratterizza la CRS di grado 4. Il grado 5 è

definito come morte generata da CRS. Nel momento in cui si presenta già un grado 2 l'infermiere è tenuto ad avvisare il medico e il paziente necessita di essere trasferito in Terapia Intensiva per un monitoraggio più attento e per una gestione più completa di un eventuale peggioramento. I pazienti con CRS di grado 2 o superiore devono essere monitorati con telemetria cardiaca continua e pulsossimetria. Per i pazienti che manifestano la CRS severa, si raccomanda di eseguire un ecocardiogramma per valutare la funzionalità cardiaca.

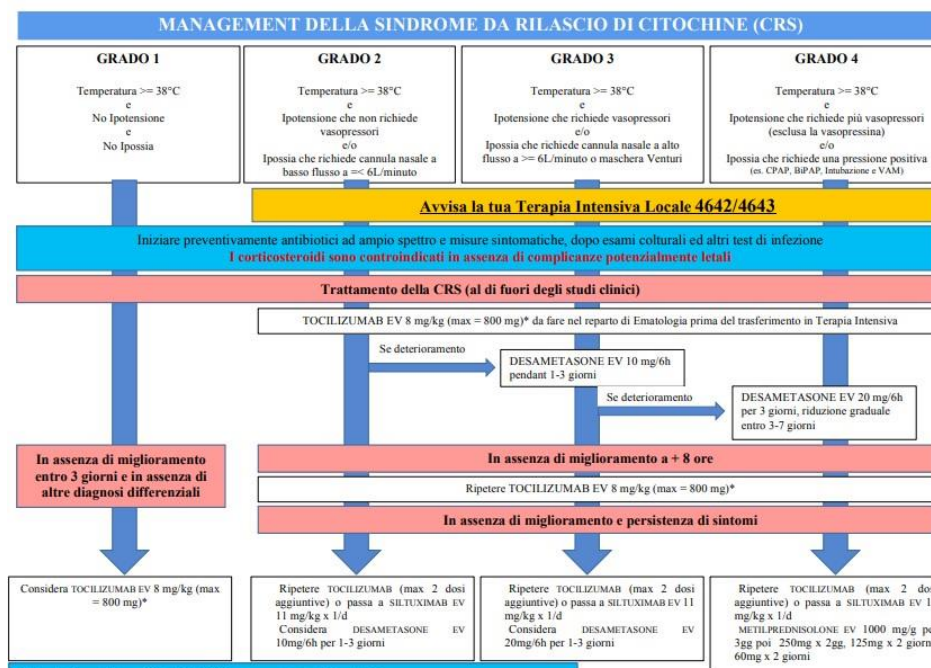


Immagine 12: Classificazione e gestione della CRS.

Per quanto riguarda la tossicità neurologica, essa può essere concomitante alla CRS oppure esordire in maniera separata. Si tratta di una tossicità acuta ma può accadere che si manifesti oltre un anno dall'infusione; è fondamentale che gli operatori siano a conoscenza della possibilità di questo evento avverso a lungo termine. I pazienti con una storia clinica di patologie del sistema nervoso centrale, quali crisi convulsive o ischemia cerebrale, potrebbero essere esposti a un rischio maggiore. I sintomi sono piuttosto variabili: agitazione, stato di coscienza alterato, afasia, confusione, delirium, cefalea, encefalopatia, crisi epilettiche ed alterazione della scrittura. I disturbi del linguaggio sono spesso manifestazioni precoci della neurotossicità. Frequentemente si presenta una compromissione della scrittura a mano: in particolare, dagli articoli emerge il termine paligrafia, definita come un'agrafia caratterizzata dalla riscrittura di parole, frasi o lettere

prodotte dal paziente. Essa ricorre principalmente in parole contenenti lettere doppie e lettere di forma circolare. Gli esami neurologici e l'uso di strumenti specifici possono aiutare sia nel rilevamento della disfunzione della scrittura precoce che nel suo monitoraggio.

Le linee guida dell'American Society of Bone Marrow Transplant (ASTCT) hanno pubblicato recentemente un nuovo strumento universale utilizzato per classificare la tossicità neurologica: si tratta della scala ICE che fornisce un punteggio oggettivo in base alla capacità del paziente di seguire determinati comandi e valutare le alterazioni del linguaggio, dell'orientamento e della grafia.

<b>GRADO 1</b>	Diminuzione del livello di coscienza, lieve sonnolenza (con risveglio autonomo), confusione (lieve disorientamento), encefalopatia lieve e disfasia (senza compromissione della capacità di comunicare). <b>ICE SCORE: 7-10</b>
<b>GRADO 2</b>	Sonnolenza moderata (si risveglia alla chiamata), confusione (disorientamento moderato), encefalopatia limitante, disfasia (con compromissione della capacità di comunicare) crisi convulsive. <b>ICE SCORE: 3-6</b>
<b>GRADO 3</b>	Sonnolenza con associazione di ottundimento o stupore, livello di coscienza molto alterato (si risveglia allo stimolo tattile), confusione (disorientamento di grado severo), encefalopatia limitante, disfasia (con compromissione di leggere, scrivere o comunicare). <b>ICE SCORE: 0-2</b>
<b>GRADO 4</b>	Paziente non risvegliabile, difficoltà nella respirazione autonoma con necessità di ventilazione meccanica, considerare la possibilità di edema cerebrale. <b>ICE SCORE: non calcolabile</b>

I pazienti che manifestano grado 2 o superiore devono essere monitorati tramite telemetria cardiaca continua e pulsossimetria. Occorre fornire una Terapia Intensiva di supporto in caso di tossicità neurologica severa. Si deve considerare la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti per la prevenzione delle crisi convulsive in tossicità di grado maggiore

o uguale a 2. La letteratura evidenzia casi di morte da neurotossicità causata da emorragia multifocale, edema cerebrale o necrosi corticale. È necessario un attento monitoraggio infermieristico dei pazienti utilizzando appositi strumenti per identificare precocemente la sintomatologia.




**CAR T: SCHEDA MONITORAGGIO REAZIONI AVVERSE**  
 MO 170  
 Rev. 00 del 15/6/21  
 Data di emissione 15.06.2021

Programma Trapianti  
 Clinica di Ematologia- SIMT

DISTURBI NEUROLOGICI: COGNOME: \_\_\_\_\_ NOME: \_\_\_\_\_ DATA DI NASCITA: \_\_\_\_\_

DATA	ORA	CEFALEA	SONNO LENZA	AGITAZIONE	CRISI CONVULSIVE	DISTURBO ELOQUIO	ATASIA	COMPNE MEMORIA	ALLUCINAZIONI	PUNTEGGIO ICE					DELIRIO	DISMETRIA	TREMERE	FIRMA
										O	D	Sc	Sc	A				

**PUNTEGGIO ICE**  
 Orientamento (O): orientamento all'anno, mese, città, ospedale = 4  
 Denominazione (D): capacità di nominare 3 oggetti (es. tavolo, televisore, cuscino) = 3  
 Seguire comandi (Sc): capacità di eseguire semplici comandi (es. "Sorridi", o "Apri la bocca") = 1  
 Scrittura (Sc): capacità di scrivere una frase standard = 1

Pag 1 di 2

**Legenda:**  
 SI: Segno/Sintomo presente  
 NO: Segno/Sintomo non presente

Immagine 13: Scheda di monitoraggio infermieristico della tossicità neurologica.

All'interno di tutte le fonti analizzate, si specifica che il trattamento di prima linea della sindrome da rilascio di citochine è il Tocilizumab, un anticorpo monoclonale anti-IL6 somministrato per via endovenosa; possono essere somministrate fino a quattro dosi, a distanza di almeno 8 ore l'una dall'altra. Il trattamento di seconda linea è invece a base di corticosteroidi, sebbene questi debbano essere utilizzati in minime dosi perché considerati dannosi per le cellule CAR. Al contrario, il trattamento di prima linea dell'ICANS è a base di corticosteroidi (Desametasone o Metilprednisolone) in quanto il Tocilizumab è una molecola di grandi dimensioni che non attraversa la barriera emato-encefalica. Questo viene somministrato solo se la neurotossicità si manifesta assieme alla CRS. Per un monitoraggio più attento i pazienti possono essere sottoposti a elettroencefalogramma (EEG) giornaliero, esame del fondo dell'occhio, risonanza magnetica o rachicentesi in caso di assenza di miglioramento clinico.

L'effetto combinato dei trattamenti chemioterapici aumenta il rischio del paziente di sviluppare infezioni opportunistiche. Circa il 20% dei pazienti sviluppa una neutropenia

che ha una durata superiore a 90 giorni. Dopo la CRS e l'ICANS, le infezioni sono uno degli effetti collaterali più comuni della terapia a base di cellule CAR-T. I centri, dunque, devono essere a conoscenza di questo rischio e devono essere messe in atto tutte le possibili raccomandazioni al fine di prevenirle. È richiesta una adeguata istruzione del personale che lavora con questa categoria di pazienti e dei familiari e una gestione corretta degli ambienti. Il reparto, presentando in generale pazienti immunodepressi, deve essere organizzato al fine di ridurre al minimo il rischio infettivo: il paziente viene ricoverato all'interno di camere singole a bassa carica microbica e a pressione positiva, dotate di una zona filtro garantendo un numero di ricambi/ora di aria. Il personale infermieristico è tenuto ad informare il paziente dell'importanza dell'igiene personale e dell'igiene delle mani e dei DPI: le mani sono sicuramente il principale veicolo d'infezione per cui è fondamentale eseguire un corretto lavaggio prima e dopo i pasti, dopo l'utilizzo dei servizi igienici, prima dell'assunzione della terapia orale, dopo essere usciti dalla propria stanza, dopo aver toccato oggetti potenzialmente infetti. Nei primi giorni dopo la somministrazione della terapia CAR-T il paziente deve restare all'interno della propria stanza e non può ricevere visite; quando questo può accadere, i familiari devono sapere le corrette norme di comportamento. Prima di entrare nelle stanze è necessario indossare la cuffia, la mascherina, il camice e i calzari, eseguire l'igiene delle mani e lasciare gli oggetti personali contaminati dall'ambiente esterno; una volta entrati, i DPI non possono essere tolti. Nel caso in cui queste precauzioni non bastino e il paziente dovesse comunque sviluppare neutropenia febbrile, l'infezione va trattata con antibiotici ad ampio spettro d'azione, infusione di liquidi ed altre terapie di supporto in base alle necessità del paziente. I pazienti trattati con terapia CAR-T possono sviluppare livelli importanti di ansia a causa del nuovo ambiente, della prognosi e dalla distanza sociale dalle proprie figure di supporto: per questo la figura dell'infermiere è vitale associata ad una terapia psicologica. Al momento della dimissione, i pazienti e i loro caregiver devono essere istruiti sui sintomi della CRS e della neurotossicità in modo da riconoscerli e potersi recare tempestivamente al Pronto Soccorso più vicino. È importante che sappiano che devono restare ad una distanza massima di un'ora dall'ospedale per le prime 4 settimane. Si raccomanda inoltre ai pazienti di non guidare per le 8 settimane successive all'infusione a causa di un'eventuale tossicità neurologica ritardata. Infine, è preferibile che il paziente

non rimanga mai solo durante i primi tre mesi: un caregiver informato ed affidabile è essenziale.

L'assistenza infermieristica nel percorso di una terapia cellulare CAR-T risulta essere piuttosto complessa. L'obiettivo finale di questa revisione è proprio quello di sottolineare quanto fosse indispensabile la figura dell'infermiere in tutte le fasi, anche al momento delle dimissioni. All'interno del team multidisciplinare la formazione degli infermieri è essenziale per un'assistenza sicura e competente. Il paziente deve essere seguito con empatia, attenzione e professionalità in maniera continua, durante la preparazione, l'erogazione del trattamento e nel momento del *follow-up*. I pazienti a cui viene somministrata terapia CAR-T richiedono un monitoraggio attento, 24 ore su 24: controllare periodicamente i parametri vitali ed effettuare valutazioni neurologiche più volte durante il turno sono attività che possono permettere il riconoscimento precoce delle complicanze e possono salvare la vita del paziente.

L'infermiere deve operare sulla base di appositi protocolli al fine di facilitare, velocizzare e migliorare il trattamento, anche in occasione di eventi avversi. Gli infermieri dovrebbero garantire che al paziente e alla famiglia vengano fornite informazioni chiare sulle valutazioni richieste per determinare l'idoneità al CAR-T, inclusa la valutazione dello stato della malattia, gli esami del sangue, le procedure, istruzioni per la cura della linea endovenosa e potenziali complicazioni delle linee infusionali centrali.

Rispetto alle terapie convenzionali, la terapia a base di cellule CAR-T permette di ottenere remissione completa dello stato di malattia anche in fasi più avanzate. Negli studi clinici valutati ai fini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) della terapia CAR-T per la leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B refrattaria, in recidiva post trapianto o in seconda o ulteriore recidiva, sono stati osservati i seguenti dati di efficacia:

- L'81% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T ha ottenuto una remissione completa della leucemia;
- L'80% dei pazienti che ha ottenuto una remissione completa di malattia era ancora libero da malattia 6 mesi dopo l'infusione della terapia CAR-T;
- Il 76% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T era ancora in vita a distanza di un anno dal trattamento.

Per il trattamento del linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBCL) a seguito del fallimento di due o più linee di terapia sistemica, negli studi clinici delle terapie CAR-T autorizzate si è invece osservato che:

- Il 40-47% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T ha ottenuto una remissione completa del linfoma;
- Il 65% dei pazienti che ha ottenuto una remissione completa era ancora libero da malattia a distanza di 12 mesi dall'infusione;
- Il 50-60% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T era ancora in vita a un anno dal trattamento.



## 5. CONCLUSIONI

Le terapie a base di cellule CAR-T costituiscono ad oggi l'ultima frontiera dell'immunoterapia in ambito ematologico. Essendo una terapia piuttosto nuova c'è ancora molto da conoscere ed imparare ed è quindi necessario continuare a raccogliere dati, ricavati dagli studi clinici, per farsi un'idea più precisa del loro impatto sui pazienti. Questa revisione cerca proprio di analizzare e presentare gli aspetti salienti della terapia, le complicanze e il ruolo dell'infermiere nel processo di assistenza. Per fare ciò sono stati utilizzati diversi libri, consultati vari siti e soprattutto effettuata attività di ricerca mediante le banche dati *PubMed* e *Cinhal*.

Attraverso questo studio si è compreso che la terapia CAR-T è la prima forma di terapia genica approvata per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B e di alcune forme aggressive di linfoma non-Hodgkin, dimostrandosi efficace laddove la chemioterapia convenzionale avesse fallito. Tuttavia, insieme ai notevoli risultati positivi della terapia cellulare, sono state frequentemente riportate delle tossicità sistemiche, come la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la neurotossicità. Sono state presentate nel dettaglio la struttura, i meccanismi di funzionamento e le tossicità nel *follow-up* a breve, medio e lungo termine. Inoltre, attraverso un'attenta lettura del protocollo di presa in carico del paziente CAR-T del reparto di Ematologia dell'AOU Marche, sono state approfondite le varie fasi della terapia, dal momento della candidatura del paziente, alla leucaferesi, fino ad arrivare al momento del ricovero con l'infusione delle cellule CAR. Si tratta di un percorso lungo e complesso, non privo di rischi e difficoltà per il paziente: è fondamentale che ci siano l'aiuto e la collaborazione del caregiver, precedentemente istruito su tutto ciò che comporta questa terapia, e ovviamente che ci sia un personale infermieristico attento e preparato. Si raccomanda il continuo aggiornamento del personale sanitario, includendo le nuove evidenze scientifiche disponibili in letteratura, in modo tale da essere sempre preparati sugli eventi avversi associati alle terapie e su come gestirli. Viene infine analizzata la situazione all'interno della regione Marche, presentando come si è definita l'AOU Marche un centro autorizzato per la somministrazione della terapia. A tal proposito sarebbe necessario mettere in evidenza che è indispensabile modificare la documentazione in quanto il logo dell'Azienda e dell'Università non sono aggiornati.

Oltre ai tumori ematologici, i tumori solidi rappresentano una nuova sfida per la ricerca con l'utilizzo delle cellule CAR-T. Attualmente sono in corso diversi studi in vari tipi di tumore solido, in particolare neuroblastoma, glioblastoma, mesotelioma e tumore ovarico.

## BIBLIOGRAFIA

Abbas Abul, Lichtman Andrew, Pillai Shiv, *Immunologia cellulare e molecolare*, ELSEVIER, Milano, 2012.

Armeni Patrizio, Ceradini Francesca, Corradini Paolo, Fagioli Franca, Iannelli Elisabetta, Jommi Claudio et al., *Cell Therapy Open Source. Le terapie Car-T, dal laboratorio al paziente*, RARELAB, novembre 2020.

Angelucci Emanuele, Cairoli Roberto, De Maria Ruggero, Manfredi Stefano, Orzes Enrico, Petruzzelli Davide, Saccardi Riccardo, *Cell Therapy Open Source. Le terapie Car-T: l'accesso ai pazienti*, RARELAB, febbraio 2022.

Giuliani Nicola, Olivieri Attilio, *Ematologia per Medicina, Scienze Biologiche, Biotecnologie Mediche*, Napoli, Edizioni Idelson-Gnocchi, 2020.

Kröger Nicolaus, Gribben John, Chabannon Christian, Yakoub-Agha Ibrahim, Einsele Hermann, *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*, Cham, Springer, 2022.

## SITOGRAFIA

Agenzia Italiana del Farmaco, «AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T» <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t>, 7 agosto 2019. [27 dicembre 2022].

AIL, «I centri autorizzati alla somministrazione delle terapie CAR-T», [www.aifl.it](http://www.aifl.it). [27 dicembre 2022].

Al-Haideri M., Tondok S.B., Safa S.H., Maleki A.H., Rostami S., Jalil A. T. et al., «CAR-T cell combination therapy: the next revolution in cancer treatment», <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02778-6>, 24 novembre 2022. [24 gennaio 2023].

Baer B., «CAR T-Cell Therapy: Updates in Nursing Management», <https://doi.org/10.1188/21.CJON.255-258>, giugno 2021. [1 marzo 2023].

Brudno J.N., Kochenderfer J.N., «Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management», <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>, marzo 2019. [25 febbraio 2023].

Ciancaleoni Bartoli Ilaria, «Accordo con AIFA dal ‘payment by results’ al ‘payment at results’: si paga solo se la terapia funziona davvero», <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/>, 9 agosto 2019. [13 marzo 2023].

Cunningham K., DiFilippo H., Henes K., Irwin L., Napier E., Weber E., «Tisagenlecleucel Therapy: Nursing Considerations for the Outpatient Setting», <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151178>, 16 agosto 2021. [1 marzo 2023].

Di Rocco Alice, Ansuinelli Michela, Foà Robin, «Cellule CAR-T», <https://www.ematologiainprogress.it/cellule-car-t/>, 31 agosto 2020. [3 gennaio 2023].

Ellard R., Kenyon M., Hutt D., Aerts E., De Ruijter M., Chabannon C. et al., «The EBMT Immune Effector Cell Nursing Guidelines on CAR-T Therapy: A Framework for Patient Care and Managing Common Toxicities», <https://doi.org/10.1007/s44228-022-00004-8>, 8 luglio 2022. [28 gennaio 2023].

European Medicines Agency, «Assessment report – Kymriah», [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf), 28 giugno 2018. [16 marzo 2023].

European Medicines Agency, «Kymriah (tisagenlecleucel)», [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_it.pdf), aprile 2022. [22 febbraio 2023].

European Medicines Agency, «Yescarta (axicabtagene ciloleucel)», [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_it.pdf), novembre 2022. [22 febbraio 2023].

Ferreros P., Trapero I., «Interleukin Inhibitors in Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity Secondary to CAR-T Therapy», <https://doi.org/10.3390/diseases10030041>, 6 luglio 2022. [25 febbraio 2022].

Fondazione Telethon, «Terapia cellulare», <https://www.telethon.it/cosa-facciamo/terapie-e-diagnosi/terapie-avanzate/terapia-cellulare/>. [27 dicembre 2022].

Fondazione Telethon, «Terapia genica», <https://www.telethon.it/cosa-facciamo/terapie-e-diagnosi/terapie-avanzate/terapia-genica>. [27 dicembre 2022].

Giacobetti Riccardo, «Assistenza al paziente sottoposto a CAR-T», 16 marzo 2023. [25 marzo 2023].

Gianfrate Fabrizio, «Il clamoroso ritorno del payment by result rilanciato dal CAR-T», [https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=76419](https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=76419), 9 agosto 2019. [13 marzo 2023].

Hashem Boroojerdi M., Rahbarizadeh F., Safarzadeh Kozani P., Kamali E., Safarzadeh Kozani, P., «Strategies for having a more effective and less toxic CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia», <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01416-3>, 30 agosto 2020. [25 febbraio 2023].

Hayden P.J., Roddie C., Bader P., Basak G.W., Bonig H., Bonini C. et al., «Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)», <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>, 16 dicembre 2021. [28 gennaio 2023].

Istituto Superiore di Sanità, «Terapie con cellule CAR-T», <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/c/car-t#le-terapie-car-t-in-fase-di-sperimentazione>, 22 aprile 2021. [27 dicembre 2022].

Jackson S., Wheatley T., «Chimeric Antigen Receptor T-Cell Emergencies: Inpatient Administration, Assessment, and Management», <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151134>, aprile 2021. [1 marzo 2023].

Mancini G., Angeletti S., «Protocollo presa in carico del paziente CAR-T», 16 luglio 2021. [3 marzo 2023].

Marofi F., Rahman H.S., Achmad M.H., Sergeevna K. N., Suksatan W., Abdelbasset W.K. et al., «A Deep Insight Into CAR-T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: Application, Opportunities, and Future Directions», <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681984>, 23 giugno 2021. [24 gennaio 2023].

Marofi F., Rahman H.S., Al-Obaidi Z.M.J., Jalil A.T., Abdelbasset W.K., Suksatan W. et al., «Novel CAR-T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients», <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02420-8>, 20 agosto 2021. [24 gennaio 2023].

Martino M., Macheda S., Arcudi L., Altomonte M., Loleta B., Labate D. et al., «PDTA gestione tossicità terapia con linfociti geneticamente modificati», <https://www.gomrc.it/files/simonecarullo/PDTA/pdta%20gestione%20tossicita'%20%20oterapia%20con%20CAR-T.pdf>, 12 maggio 2020. [27 febbraio 2023].

Merli Francesco, Caffarri Cristiana, «Ematologia, Degenza e Bassa Carica Microbica (BCM)», [https://www.ausl.re.it/allegati/libretto\\_ematologia\\_2019.pdf](https://www.ausl.re.it/allegati/libretto_ematologia_2019.pdf), ottobre 2019. [16 marzo 2023].

Patregnani Luigi, Decreto n.16 del 27 luglio 2020, Regione Marche, «Individuazione del centro regionale per il trattamento dei pazienti con le terapie geniche CAR-T», [www.regione.marche.it](http://www.regione.marche.it), 27 luglio 2020. [7 gennaio 2023].

Patregnani Luigi, Decreto n.12 del 18 maggio 2022, Regione Marche, «Individuazione del centro regionale per il trattamento dei pazienti con le terapie geniche CAR-T con il medicinale TECARTUS (cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19)», [www.regione.marche.it](http://www.regione.marche.it), 18 maggio 2022. [7 gennaio 2023].

Pensato U., Amore G., D'Angelo R., Rinaldi R., Nicodemo M., Rondelli F., et al., «Frontal predominant encephalopathy with early paligraha as a distinctive signature of CAR T-cell therapy-related neurotoxicity», <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10766-5>, 23 agosto 2021. [27 febbraio 2023].

PRISMA, «PRISMA Flow Diagram», <https://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>, 2020. [22 gennaio 2023].

Razeghian E., Nasution M.K.M., Rahman H.S., Gardanova Z.R., Abdelbasset W.K., Aravindhana S. et al., «A deep insight into CRISPR/Cas9 application in CAR-T cell-based tumor immunotherapies», <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02510-7>, 28 luglio 2021. [24 gennaio 2023].

Reiser V., «Beyond CAR T-Cell Therapy: Continued Monitoring and Management of Complications», <https://doi.org/10.6004/jadpro.2020.11.2.4>, marzo 2020. [25 febbraio 2023].

Rintala Tuula, «An introduction to the JACIE standards and JACIE accreditation process», <https://www.ebmt.org/accreditation/about-jacie>, 7 ottobre 2022. [10 gennaio 2023].

Safarzadeh Kozani Pouya, Safarzadeh Kozani Pooria, Rahbarizadeh F., «CAR-T cell therapy in T-cell malignancies: Is success a low-hanging fruit? », <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02595-0>, 7 ottobre 2021. [24 gennaio 2023].

Tang F., Lu Y., Ge Y., Shang J., Zhu, X., «Infusion of chimeric antigen receptor T cells against dual targets of CD19 and B-cell maturation antigen for the treatment of refractory multiple myeloma», <https://doi.org/10.1177/0300060519893496>, 15 novembre 2019. [24 febbraio 2023].

Tognaccini Cristina, «CAR-T: arrivano i nomi dei primi centri accreditati in Italia», <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/regolatorio/car-t-arrivano-i-nomi-dei-primi-centri-accreditati-in-italia>, 11 ottobre 2019. [8 gennaio 2023].

Vuga Michela, «Le terapie cellulari», <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/terapie-cellulari-car-t>, 10 ottobre 2019. [27 dicembre 2022].

Wang X.S., Srour S.A., Whisenant M., Subbiah I.M., Chen T.H., Ponce D. et al., «Patient-Reported Symptom and Functioning Status during the First 12 Months after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematologic Malignancies», <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.07.007>, 30 novembre 2021. [25 febbraio 2023].

Xin T., Cheng L., Zhou C., Zhao Y., Hu Z., Wu X, «In-Vivo Induced CAR-T Cell for the Potential Breakthrough to Overcome the Barriers of Current CAR-T Cell Therapy», <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.809754>, 10 febbraio 2022. [24 gennaio 2023].

Yakoub-Agha I., Chabannon C., Bader P., Basak G.W., Bonig H., Ciceri F. 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)», <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781>, 21 novembre 2019. [29 gennaio 2023].



## RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento speciale al mio relatore, il Dott. Maurizio Mercuri, per il supporto costante, i consigli fondamentali e per avermi aiutato nella scelta dell'argomento. Ringrazio anche il mio correlatore, il Dott. Simone Angeletti, per l'attenzione rivolta agli studenti che svolgono tirocinio nel suo reparto e per essere stato d'aiuto per le ricerche del materiale di questa tesi.

Ai miei genitori, per i valori che mi avete trasmesso e per avermi sostenuto economicamente tutti questi anni. Spero di rendervi orgogliosa di me e di continuare a farlo anche dopo questo giorno. Potrò sbagliare, fare delle scelte che non condividerete ma mi auguro che continuiate ad essermi sempre accanto.

In particolare, a mia mamma, grazie per aver creduto in me quando non ero abbastanza forte per farlo; senza i tuoi aiuti, i tuoi consigli e il tuo sostegno costante, non sarei arrivata fin qui.

A mia sorella, la mia migliore amica, per avermi insegnato a non mollare, per essere il mio esempio di costanza e intelligenza. Grazie per esserci nei miei momenti peggiori, nonostante i km che ci separano.

A mio zio Mimmo, il mio esempio di forza e resilienza. Avrei voluto averti qui fisicamente, ma sono sicura che sarai felice per me anche a distanza. Grazie per insegnarmi costantemente che, anche se la vita è dura e piena di ostacoli insormontabili, non bisogna mai mollare ma continuare a lottare e prendere il meglio di quello che si ha.

A Francesco, per aver sopportato le mie crisi durante i periodi di sessione, per aver gioito per i miei successi, per dedicarmi costantemente il tuo tempo e per avermi insegnato a vedere sempre il lato positivo delle cose. Grazie per lasciarmi libera di scegliere il mio futuro, anche se ciò potrà comportare la nostra distanza; è la più bella dimostrazione d'amore che mi potessi fare. Spero di poterti chiamare al più presto collega e di concretizzare il nostro sogno, anche se questo sicuramente richiederà dei sacrifici.

Ringrazio Alessandro, molto più che un amico. Grazie per aver rispettato i miei silenzi i giorni prima di un esame, per essere rimasto nonostante la distanza e per vedermi come il tuo punto di riferimento, ovunque io mi trovi. Tra noi non servono grandi parole, sai tutto.

Ringrazio Fede, la prima persona del Sud che ho incontrato. Grazie per avermi incoraggiato nel momento peggiore della mia vita, per avermi sempre ascoltato senza giudicarmi e per essere con me in questo giorno. Senza di te, questi tre anni non avrebbero avuto lo stesso valore; sei stata praticamente casa. Spero di poterti raggiungere al più presto e no, non ho dimenticato il nostro viaggio a Roma.

Ringrazio anche Suni, per l'affetto, il sostegno reciproco e le risate.

Un grazie speciale a Nico e Manu, le persone più simili a me che potessi incontrare e con cui ho il piacere di condividere questo grande traguardo. Manu, grazie per la tua solarità e la tua risata contagiosa; sono stati come una boccata d'aria fresca anche nei giorni più difficili. Nico, sei la persona più simile a me che potessi incontrare: non dimenticherò mai gli esami sostenuti insieme, i nostri racconti di vita e i nostri sguardi. Ci siamo detti sempre poco e abbiamo lasciato parlare i nostri occhi. Sono stata proprio fortunata ad incontrarti e non potevo trovare complice migliore con cui condividere questi tre anni. Per il resto, tu sai.

Grazie a chi se n'è andato, scomparendo senza un motivo o giudicandomi solo all'apparenza. Grazie invece a chi è rimasto, nonostante i miei difetti e le mie imperfezioni.

Grazie a tutti coloro che ho incontrato nei vari reparti: dagli infermieri che mi hanno affiancato e permesso di imparare, ai pazienti che mi hanno fatto amare questa professione. Grazie anche a tutte le persone che ho conosciuto ad Ancona, che non mi hanno fatto mai sentire sola.

Infine, grazie alla mia determinazione, alla mia voglia di imparare e al mio coraggio: finalmente ho concretizzato anni di sacrifici e con grande orgoglio posso dire che il merito più grande per essere arrivata fin qui è il mio.