

IL PERCORSO DEL PAZIENTE

Eleggibilità, trattamento e follow-up



CAPITOLO 4

TOSSICITÀ A BREVE TERMINE DELLA TERAPIA CAR-T

A cura di Daniele Mannina, Milano

4.1	Introduzione	2
4.2	Gli effetti collaterali della chemioterapia di linfodeplezione	2
4.3	Sindrome da lisi tumorale	3
4.4	La sindrome da rilascio delle citochine (CRS)	3
4.5	La tossicità neurologica associata a immunoeffettori (ICANS)	5
4.6	Le infezioni	6
4.7	Riepilogo	7

4.1 Introduzione

Dopo l'infusione delle cellule CAR-T, inizia la fase di monitoraggio degli effetti collaterali e delle tossicità, che per le prime due settimane dopo l'infusione viene di solito eseguita in regime di ricovero ospedaliero, in modo da garantire uno stretto follow-up.

Le tossicità a breve termine sono legate sia alla chemioterapia di linfodeplezione (effetti collaterali dei farmaci chemioterapici utilizzati) sia all'azione delle cellule CAR-T. Dopo che le cellule CAR-T sono state infuse, infatti, inizieranno a trovare e a distruggere le cellule del cancro, e a moltiplicarsi. La distruzione da parte delle cellule CAR-T di una grande quantità di cellule cancerose può dar luogo alla sindrome da lisi tumorale (TLS).

L'attivazione delle cellule immuni, comprese le CAR-T, si esplica anche attraverso la secrezione di mediatori della risposta immunitaria e dell'infiammazione detti citochine. I due effetti collaterali più comuni della terapia con cellule Cr-T sono la sindrome da rilascio delle citochine (CRS) e la sindrome da neurotossicità associata a immunoeffettori (ICANS). Oltre a questi effetti collaterali noti, i pazienti sottoposti a terapia CAR-T possono essere esposti a un rischio di infezioni, per effetto dell'abbassamento dei globuli bianchi e della immunodepressione dovuta sia alla chemioterapia sia alla carenza di linfociti B, che vengono eliminati dalle cellule CAR-T.

4.2 Gli effetti collaterali della chemioterapia di linfodeplezione

La linfodeplezione è l'eliminazione di una parte dei linfociti del paziente, con lo scopo di far spazio alla proliferazione e all'azione delle cellule CAR-T. Essa viene eseguita mediante somministrazione di farmaci chemioterapici, di solito fludarabina e ciclofosfamida, o in alternativa bendamustina nella settimana che precede l'infusione delle cellule CAR-T. Gli effetti indesiderati legati alla chemioterapia non si manifestano in tutti i soggetti. La suscettibilità è individuale. Nella maggior parte dei pazienti che ricevono terapia con CAR-T la chemioterapia di linfodeplezione è molto ben tollerata.

Tossicità midollare (abbassamento dei valori dei globuli bianchi, dell'emoglobina e delle piastrine). Si monitora mediante l'esecuzione di prelievi ematici per verificare l'emocromo (conta delle cellule del sangue). In caso di abbassamento dei valori sotto una soglia di sicurezza che viene stabilita dall'ematologo curante, il paziente può essere sottoposto a trasfusioni di globuli rossi concentrati o piastrine durante il ricovero.

Tossicità gastrointestinale. La chemioterapia può danneggiare temporaneamente le mucose che rivestono il tratto gastrointestinale. I sintomi prevalenti possono essere dolore, nausea, vomito e diarrea. La gestione di questi sintomi prevede l'uso di farmaci sintomatici analgesici, anti-nausea, anti-diarroici e antidolorifici, e soprattutto il supporto

con idratazione e supplementazione di elementi essenziali (es. elettroliti) per via endovenosa.

Tossicità d'organo (epatica, renale, cardiaca). Questi effetti della chemioterapia sono rari. Il fegato, il rene o il cuore possono teoricamente soffrire dell'azione dei farmaci chemioterapici, e il monitoraggio medico in questa fase avviene mediante prelievo per esami ematochimici (creatinina, azotemia, enzimi del fegato) e eventualmente diagnostica per immagini (ecocardiogramma, ecografia addominale) se clinicamente indicato.

4.3 Sindrome da lisi tumorale

L'azione delle cellule CAR-T sul tumore può dar luogo alla morte di una grande quantità di cellule cancerose in poco tempo, soprattutto se l'estensione della malattia pre-terapia è molto grande. La rottura delle cellule tumorali causa il rilascio massivo del loro contenuto nel sangue, e questo altera alcuni parametri plasmatici la cui stabilità è essenziale per la sopravvivenza in salute. Ad esempio, la concentrazione di alcuni elettroliti come il calcio, il potassio e il fosfato può essere profondamente modificata in caso di lisi tumorale massiva. L'acido urico nel sangue si può innalzare rapidamente e questo può dar luogo a disfunzione renale.

Monitoraggio e diagnosi della TLS. I parametri biochimici della lisi tumorale (elettroliti, acido urico, acidità del plasma, livelli di lattato deidrogenasi, indici di funzione renale) vengono monitorati quotidianamente mediante prelievo di sangue venoso. La febbre può essere un sintomo della TLS, ma purtroppo non ne è carattere distintivo e non è d'ausilio per la diagnosi.

Prevenzione e trattamento della TLS. Ridurre al minimo l'estensione di malattia mediante la terapia *bridge* alle CAR-T, ridurre l'acido urico nel sangue mediante farmaci che ne favoriscono l'eliminazione urinaria, correggere il pH plasmatico e gli squilibri elettrolitici sono le principali strategie utilizzate per contenere il rischio e trattare la TLS.

4.4 La sindrome da rilascio delle citochine (CRS)

Nei giorni successivi all'infusione, di solito entro i primi 21 giorni, le cellule CAR-T si attivano e proliferano all'interno del torrente circolatorio e nelle sedi di malattia. In seguito alla iper-attivazione, i linfociti T CAR rilasciano citochine nel flusso sanguigno. Le citochine sono mediatrici dell'infiammazione, servono alle cellule del sistema immunitario per

parlare tra loro e mandare segnali di ulteriore attivazione o inibizione. Le principali citochine coinvolte nello specifico sono interleuchina-1, interleuchina-6 (IL-1, IL-6).

Un rilascio massivo di citochine nel torrente circolatorio causa febbre con brividi, e può in alcuni casi determinare abbassamento della pressione sanguigna (ipotensione) o infiammazione polmonare e conseguente riduzione degli scambi di ossigeno verso il sangue (desaturazione). La sindrome da rilascio di citochine (CRS) può esprimersi a diversi livelli di gravità. Si distinguono 5 gradi a seconda della presenza ed alla gravità, in associazione alla febbre, di ipotensione e desaturazione.

Sintomi della CRS. I più frequenti aspetti soggettivi sono febbre, stanchezza, dolori muscolari e articolari. Il paziente con CRS può notare anche bassa pressione arteriosa, vertigine, mancanza di fiato, palpitazioni, contrazione della diuresi, sudorazioni, brividi. È importante che il paziente stesso segnali al personale sanitario (Infermieri, medici) eventuali sintomi per una corretta interpretazione del quadro e una precoce diagnosi della CRS.

Monitoraggio della CRS. Durante i 10-14 giorni di ricovero ospedaliero dopo l'infusione delle CAR-T il paziente è sottoposto a monitoraggio continuo della frequenza e della saturazione di ossigeno, e frequenti rilevazioni della pressione arteriosa (almeno ogni 4h) e della temperatura corporea. In caso di febbre, i clinici eseguiranno una serie di accertamenti per escludere la coesistenza di cause di febbre diverse dalla CRS, quali le infezioni (vedi capitolo dedicato).

Come si tratta la CRS. Se il paziente sviluppa CRS, il ricovero ospedaliero può prolungarsi, o nel caso che l'esordio avvenga dopo la dimissione, può essere necessario un nuovo ricovero ospedaliero per la gestione. La terapia si basa su antinfiammatori (FANS, paracetamolo) per i casi più lievi, farmaci che inibiscono il segnale delle interleuchine (es. tocilizumab, anticorpo contro il recettore di IL-6), oppure corticosteroidi (metilprednisolone) nei casi più gravi. Se alla febbre si associa ipotensione, può essere necessario somministrare un supporto per la pressione arteriosa mediante carichi di liquidi per via endovenosa, oppure farmaci come le amine vasoattive (es. noradrenalina). Nei casi con desaturazione bisogna somministrare ossigeno a concentrazioni maggiori di quella atmosferica. Nei casi più gravi, il trasferimento del paziente in Unità di Terapia Intensiva può essere indicato, in maniera da garantire il sostegno massimale alla pressione arteriosa e alla ossigenazione del sangue, mediante farmaci vasoattivi come la noradrenalina o l'adrenalina, e mediante intubazione orotracheale fino a risoluzione del quadro.

4.5 La tossicità neurologica associata a immunoeffettori (ICANS)

L'infiammazione che consegue all'iperattivazione delle cellule CAR-T può colpire in alcuni casi il sistema nervoso centrale. Il meccanismo ipotizzato coinvolge la barriera emato-encefalica, l'insieme di strutture che impediscono, di norma, a gran parte delle sostanze contenute nel sangue di passare nel sistema nervoso centrale. Se la permeabilità di tale barriera è aumentata, i mediatori (es. citochine) e le cellule del sistema immunitario possono passare con maggior facilità all'interno del sistema nervoso centrale, causando infiammazione dell'encefalo. Ne può conseguire (10-30% circa dei pazienti CAR-T) una encefalopatia che si manifesta di solito entro la prima settimana dall'infusione, e comunque nel primo mese

Sintomi della ICANS. I primi sintomi possono riguardare la sfera motoria o del linguaggio. Ad esempio, si possono riscontrare improvvisamente alterazioni motorie (es. movimenti fini come la scrittura o l'uso di piccoli utensili manuali); difficoltà nel parlare, nel trovare le parole giuste. Possono essere presenti anche confusione mentale, tremore, agitazione, irritabilità. Le crisi epilettiche possono costituire a volte l'unica manifestazione della ICANS, oppure seguire all'insorgenza dei sintomi motori/di linguaggio. Può essere presente cefalea (mal di testa), che nei casi di grado elevato può essere conseguente a un aumento della pressione intracranica e edema cerebrale. I quadri più gravi di ICANS possono produrre un'alterazione grave dello stato di coscienza fino al coma.

Monitoraggio e diagnosi della ICANS. Dopo l'infusione delle CAR-T, il personale sanitario somministra regolarmente ai pazienti una serie di test per indagare gli aspetti neurocognitivi che possono essere alterati in caso di ICANS. In particolare viene esaminata molto frequentemente (3-4 volte al giorno) la capacità di nominare oggetti, l'orientamento nello spazio e nel tempo, la capacità di scrittura, la capacità di eseguire semplici operazioni matematiche. In caso di sospetto di alterazione neurologica, i clinici eseguiranno una serie di accertamenti per escludere eventuali altre cause o concause del quadro (esempio infezioni encefaliche) e confermare il sospetto di ICANS: la risonanza magnetica o la TAC dell'encefalo, l'elettroencefalogramma, la puntura lombare con prelievo di liquido cerebrospinale per analisi in laboratorio.

Come si tratta la ICANS La terapia della ICANS si basa in primo luogo sulla terapia con farmaci antiepilettici che antagonizzano l'ipereccitabilità dell'encefalo secondaria all'infiammazione. Nei casi più gravi, in cui sono coinvolte le funzioni cognitive superiori, sono presenti comunque crisi epilettiche, oppure c'è edema cerebrale o coma, si utilizzano i farmaci corticosteroidi ad alta dose per spegnere l'attività infiammatoria. La quasi totalità delle alterazioni neurologiche da ICANS sono del tutto reversibili dopo terapia.

4.6 Le infezioni

Per effetto della chemioterapia che agisce su tutti i globuli bianchi riducendone la numerosità e dell'azione delle cellule CAR-T su tutti i linfociti B (anche quelli sani) che sono i precursori delle cellule che producono anticorpi, la funzione immunitaria dei pazienti CAR-T è profondamente compromessa nel periodo post-infusione. Le infezioni possono essere di tipo batterico (prevalentemente batteri provenienti dalla flora endogena), fungino (funghi comunque presenti nell'ambiente quali candida o aspergillo) o virale (riattivazione dei virus erpetici come citomegalovirus, Epstein-Barr o HHV6, o infezioni esterne soprattutto da virus respiratori o gastrointestinali).

Monitoraggio e diagnosi delle infezioni. Il sintomo principale è la febbre, che tuttavia può dipendere da altre cause (es. CRS). I clinici devono pertanto eseguire una serie di accertamenti in caso di febbre o sintomi d'organo che richiama alla presenza di un'infezione (tosse, disturbi a urinare, diarrea, ecc. o segni clinici evidenti al momento della visita, che nelle prime settimane dopo l'infusione viene eseguita almeno quotidianamente. Gli esami ematochimici possono mostrare un rialzo degli indici di infiammazione (proteina C reattiva o procalcitonina) e possono svelare la presenza di batteri nel sangue (emoculture), o di materiale genetico di virus nel plasma (es. PCR per virus erpetici). Gli esami colturali o microbiologici per funghi (galattomannano e beta-D glucano), oltre che sul sangue possono essere eseguiti su altri materiali biologici (esempio urino-coltura, coltura delle secrezioni respiratorie, o ricerca antigeni fungini su secrezioni bronco-alveolari). In presenza di febbre e segni di infezione i clinici eseguiranno una radiografia o una TAC del torace per escludere un'infezione respiratoria (polmonite batterica, fungina o virale). Le indagini radiologiche possono essere estese all'addome o ad altri distretti in caso di sospetto clinico di infezione al momento della visita.

Prevenzione delle infezioni. La maggior parte delle infezioni dopo CAR-T provengono da batteri, virus e funghi che comunemente vivono nel nostro organismo o nell'ambiente immediatamente circostante, e che diventano pericolosi solo in caso di profonda immunodepressione. Si parla di infezioni opportunistiche. Tuttavia, esiste la possibilità di acquisire organismi patogeni dall'esterno, e quindi le norme igieniche essenziali (igiene personale, dispositivi di protezione individuale come mascherine e guanti) possono essere di fondamentale importanza per ridurre il rischio. I clinici inoltre prescrivono antivirali, antifungini e antibiotici come profilassi (difesa) contro le infezioni all'inizio della terapia, in maniera da abbassare le probabilità di contrarre le principali infezioni. La somministrazione di immunoglobuline (emoderivati) può essere utile per i pazienti che hanno un basso livello di anticorpi nel plasma.

Trattamento delle infezioni. Il trattamento si avvale di antibiotici, antivirali e antifungini che devono essere prescritti dal clinico sulla base della diagnosi.

4.7 Riepilogo

Prima dell'infusione delle CAR-T	Effetti collaterali dei farmaci chemioterapici	TOSSICITÀ MIDOLLARE	Si monitora mediante l'esecuzione di prelievi ematici per verificare l'emocromo. In caso di abbassamento dei valori sotto una soglia di sicurezza, il paziente può essere sottoposto a trasfusioni di globuli rossi concentrati o piastrene durante il ricovero.
		TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE	Si gestisce con l'uso di farmaci sintomatici analgesici, anti-nausea, anti-diarroici e antidolorifici, e soprattutto il supporto con idratazione e supplementazione di elementi essenziali (es. elettroliti) per via endovenosa.
		TOSSICITÀ D'ORGANO (fegato, rene, cuore)	Questi effetti sono rari. Si monitorano mediante prelievo per esami ematochimici e eventualmente diagnostica per immagini
INFUSIONE CAR-T			
Dopo l'infusione delle CAR-T	Sindrome da lisi tumorale TLS	PREVENIRE	Le principali strategie sono: ridurre al minimo l'estensione di malattia mediante la terapia bridge alle CAR-T, ridurre l'acido urico nel sangue mediante farmaci che ne favoriscono l'eliminazione urinaria, correggere il pH plasmatico e gli squilibri elettrolitici.
		MONITORARE	Si monitorano quotidianamente i parametri biochimici della lisi tumorale (elettroliti, acido urico, acidità del plasma, livelli di lattato deidrogenasi, indici di funzione renale) mediante prelievo di sangue venoso. La febbre può essere un sintomo della TLS, ma purtroppo non ne è carattere distintivo e non è d'aiuto per la diagnosi.
	Sindrome da rilascio citochine CRS	RICONOSCERE I SINTOMI	Febbre, stanchezza, dolori muscolari e articolari. Il paziente può notare anche bassa pressione arteriosa, vertigine, mancanza di fiato, palpitazioni, contrazione della diuresi, sudorazioni, brividi. È importante segnalare al personale sanitario eventuali sintomi per una corretta interpretazione del quadro e una precoce diagnosi della CRS.
		MONITORARE	Durante il ricovero ospedaliero dopo l'infusione delle CAR-T il paziente è sottoposto a monitoraggio continuo della frequenza e della saturazione di ossigeno, e frequenti rilevazioni della pressione arteriosa (almeno ogni 4h) e della temperatura corporea. In caso di febbre, i clinici eseguiranno una serie di accertamenti per escludere la coesistenza di cause di febbre diverse dalla CRS, quali le infezioni.
		TRATTARE	In caso di CRS, il ricovero ospedaliero può prolungarsi. La terapia si basa su antinfiammatori (FANS, paracetamolo) per i casi più lievi, farmaci che inibiscono il segnale delle interleuchine (es. tocilizumab, anticorpo contro il recettore di IL-6), oppure corticosteroidi (metilprednisolone) nei casi più gravi. Se alla febbre si associa ipotensione, può essere necessario somministrare un supporto per la pressione arteriosa mediante carichi di liquidi per via endovenosa, oppure farmaci come le amine vasoattive (es. noradrenalina). Nei casi con desaturazione bisogna somministrare ossigeno a concentrazioni maggiori di quella atmosferica. Nei casi più gravi, il trasferimento del paziente in Unità di Terapia Intensiva può essere indicato.

Continua nella pagina successiva

Sindrome da neurotossicità associata a immunoeffettori ICANS	RICONOSCERE I SINTOMI	<p>I primi sintomi possono riguardare la sfera motoria o del linguaggio. Possono essere presenti anche confusione mentale, tremore, agitazione, irritabilità. Le crisi epilettiche possono costituire a volte l'unica manifestazione della ICANS, oppure seguire all'insorgenza dei sintomi motori/di linguaggio. Può essere presente cefalea, che può essere conseguente a un aumento della pressione intracranica e edema cerebrale (casi gravi). I quadri più gravi di ICANS possono produrre un'alterazione grave dello stato di coscienza fino al coma</p>
	MONITORARE	<p>Il personale sanitario somministra regolarmente (3-4 volte al giorno) ai pazienti una serie di test per indagare gli aspetti neurocognitivi che possono essere alterati in caso di ICANS.</p>
	TRATTARE	<p>La terapia si basa in primo luogo su farmaci antiepilettici che antagonizzano l'ipereccitabilità dell'encefalo secondaria all'infiammazione. Nei casi più gravi (coinvolgimento delle funzioni cognitive superiori, crisi epilettiche, edema cerebrale o coma) si utilizzano i farmaci corticosteroidi ad alta dose per spegnere l'attività infiammatoria.</p>
Infezioni	PREVENIRE	<p>A inizio terapia vengono prescritti antivirali, antifungini e antibiotici come profilassi di difesa. Sono comunque fondamentali le norme igieniche essenziali (igiene personale, dispositivi di protezione individuale come mascherine e guanti).</p>
	MONITORARE	<p>Il sintomo principale è la febbre. In caso di febbre o sintomi d'organo che richiamino alla presenza di un'infezione (tosse, disturbi a urinare, diarrea, ecc. o segni clinici evidenti al momento della visita quotidiana) il medico dovrà procedere con una serie di accertamenti ed esami strumentali e di laboratorio</p>
	TRATTARE	<p>Trattamento con antibiotici, antivirali e antifungini prescritti dal clinico sulla base della diagnosi</p>