

# IL PERCORSO DEL PAZIENTE

Eleggibilità, trattamento e follow-up



## CAPITOLO 5

# Il follow-up del paziente CAR-T

A cura di Daniele Mannina, Milano

5.1	Introduzione .....	2
5.2	Il follow-up durante il ricovero .....	2
5.3	Valutazioni di efficacia della terapia CAR-T .....	3
5.4	Prevenzione delle infezioni a medio-lungo termine .....	4
5.5	Follow-up a lungo termine .....	5
5.6	Riepilogo .....	6

## 5.1 Introduzione

La dimissione dal reparto di Ematologia-Trapianto avviene solitamente 10-15 giorni dopo l'infusione delle CAR-T, qualora le eventuali tossicità acute siano state completamente risolte. Il paziente viene dunque inviato a domicilio e prosegue in ambulatorio il programma di follow-up. L'inglesismo in questione si riferisce al monitoraggio a breve, medio e lungo termine dell'efficacia della terapia, e alla sorveglianza prolungata sui possibili effetti collaterali (vedi capitolo 4 e capitolo 6).

La collaborazione tra il personale sanitario, medici e infermieri, il malato e la sua famiglia/i suoi caregiver è fondamentale per ottimizzare il follow-up, e quindi massimizzare le probabilità di riuscita della terapia, in termini di guarigione definitiva del linfoma senza significativi effetti collaterali e senza impatto negativo sulla qualità della vita successiva.



## 5.2 Il follow-up durante il ricovero

Il paziente sottoposto a terapia con CAR-T rimane ricoverato almeno per i primi 10 giorni dall'infusione per il monitoraggio delle tossicità precoci (vedi [capitolo 4](#)). Sindrome da lisi tumorale, CRS e ICANS si sviluppano infatti normalmente nei primi giorni dopo l'infusione. Il monitoraggio del paziente durante il ricovero prevede:

- Esami ematochimici giornalieri o bi-giornalieri, comprensivi di emocromo (conta dei globuli bianchi, rossi e piastrine), funzione epatica, renale, funzione emocoagulativa, indici infiammatori.
- Monitoraggio continuo dei parametri vitali (frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, pressione arteriosa, temperatura corporea).

- Monitoraggio dello stato neurologico mediante visita medica quotidiana e valutazione dello score ICE e della grafia corretta (alterazioni precoci di questi parametri sono indicative di ICANS).

A questi controlli di prassi si aggiungono le indagini da mettere in atto in caso di comparsa di febbre, o di sintomatologia d'organo in maniera da discriminare e trattare la sindrome da rilascio delle citochine, la ICANS e da individuare eventuali infezioni:

- Esami colturali del sangue o di altri materiali biologici
- TAC
- Ricerche virologiche su plasma o altri materiali biologici
- Risonanza magnetica encefalica e puntura lombare in caso di sintomatologia neurologica

Durante il ricovero ospedaliero è possibile inoltre dover intervenire sulla citopenia (in particolare anemia, piastrinopenia) mediante le trasfusioni di emocomponenti.

La terapia antinfettiva empirica (antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire i principali batteri opportunisti) e mirata in caso di isolamenti microbiologici possono essere inoltre richiesti in caso di infezione.

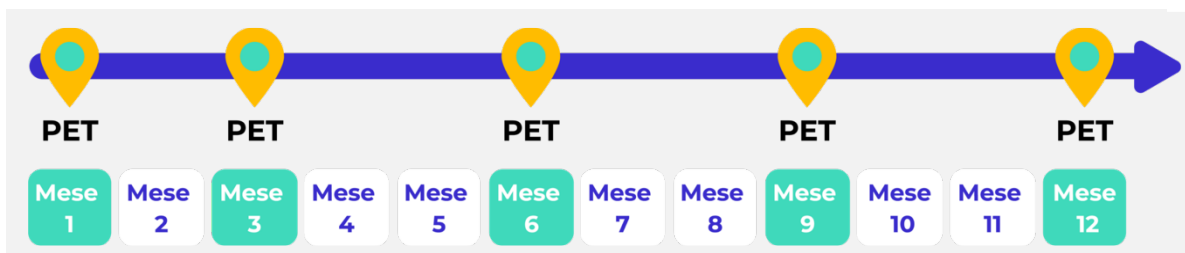


### 5.3 Valutazioni di efficacia della terapia CAR-T

Solitamente i pazienti affetti da linfoma e candidati a terapia CAR-T eseguono una ristadiatione di malattia con PET *total body* al momento basale (prima dell'inizio della linfo-deplezione).

La PET è in grado di discriminare il tessuto tumorale da quello sano, in virtù della specifica affinità con il glucosio, mediante l'utilizzo di fluorodesossiglucosio (FDG) come mezzo di

contrasto radioattivo. La PET basale serve a conoscere l'estensione di malattia iniziale, e viene poi confrontata con una rivalutazione successiva per poter verificare l'efficacia del trattamento. In particolare, la prima rivalutazione PET dopo CAR-T è prevista al giorno + 30 dall'infusione. L'assenza di significativa captazione di FDG da parte dei tessuti definisce la remissione completa. Una riduzione significativa della captazione può configurare la remissione parziale. In caso di stabilità o incremento della captazione nonostante la terapia si parla di malattia stabile o malattia in progressione.



La PET dopo il giorno 30 viene ripetuta più volte nel corso del *follow-up*, in maniera da poter verificare l'andamento della risposta e intercettare eventuali riprese della malattia, che solitamente avvengono entro il primo anno dall'infusione e possono essere ancora sottoposte a ulteriori linee terapeutiche.

## 5.4 Prevenzione delle infezioni a medio-lungo termine

Una funzione fondamentale del *follow-up* dei pazienti CAR-T è quello di evitare o intercettare precocemente le infezioni. Il paziente CAR-T ha subito di solito un ingente pre-trattamento con chemioterapia, che unitamente alla presenza della neoplasia ematologica contribuisce a una particolare fragilità immunitaria e quindi al rischio di infezioni batteriche, virali, fungine. A ciò si somma la necessità di ricevere subito prima dell'infusione di CAR-T una terapia linfodepletiva (vedi [capitolo 3](#)), che costituisce un ulteriore fattore di fragilità per il sistema immunitario.

Durante il monitoraggio è dunque necessario intraprendere sin da subito le profilassi anti-infettive, che sono consigliate dalle linee guida internazionali (ad esempio le linee guida della *European Blood and Marrow Transplantation Society*) e sono in definitiva scelte dal centro curante, ma di solito comprendono:

- Un farmaco antivirale attivo sui virus erpetici.
- Un farmaco antimicrobico con attività su *Pneumocystis Jirovecii*, causa di polmoniti dell'immunodepresso.

- Un farmaco antibatterico e un antifungino che solitamente vengono somministrati in caso di neutropenia severa (grave carenza di granulociti neutrofili).

L'ematologo curante decide fino a quando proseguire le profilassi antinfettive; nella maggior parte dei casi la sospensione delle profilassi, che richiede un adeguato recupero immunologico, non avviene prima di un anno dalla terapia CAR-T.

In aggiunta ai farmaci antimicrobici, è possibile in alcuni casi ricorrere all'utilizzo di fattori di crescita per i globuli bianchi, che possono stimolare il recupero in caso di significativa neutropenia; l'uso di questi farmaci è comunque da ponderare accuratamente da parte degli ematologi curanti.

Nei mesi successivi all'infusione delle CAR-T può residuare una grave carenza di anticorpi circolanti (immunoglobuline), e ciò può contribuire al rischio infettivo. In caso di carenza significativa, le immunoglobuline possono essere somministrate per via endovenosa a scopo di supplementazione.

## 5.5 Follow-up a lungo termine

Il paziente sottoposto a CAR-T, rimane in *follow-up* presso il centro ematologico curante a tempo indefinito.

I primi 2-3 mesi dopo il trattamento prevedono controlli clinico-laboratoristici con cadenza all'incirca settimanale. Quindi, per il primo anno, il *follow-up* prevede le rivalutazioni PET schedate (Vedi il paragrafo 5.3) e le profilassi antinfettive (Vedi il paragrafo 5.4).

Inoltre nelle settimane/nei mesi immediatamente seguenti l'infusione può verificarsi la persistenza di citopenie prolungate (neutropenia, anemia e piastrinopenia) che richiedono controlli ospedalieri frequenti e trasfusioni di emocomponenti.

Dopo il primo anno dal trattamento, i controlli hanno lo scopo principale di evidenziare eventuali problematiche tardive:

- Disfunzioni d'organo tardive legate alle chemioterapie ricevute (insufficienza cardiaca, pneumopatie, patologie endocrinologiche quali tireopatie o diabete mellito, insufficienza renale)
- Sviluppo di neoplasie secondarie solide o ematologiche (tumori cutanei o di altri distretti, neoplasie mieloidi quali le mielodisplasie o le leucemie mieloidi acute secondarie).

Le recidive di linfoma dopo il primo anno hanno frequenza rarissima, aneddotica. Non è più necessario eseguire PET programmate dopo il termine del primo anno, ma gli ematologi curanti possono comunque proseguire il *follow-up* con altri esami diagnostici (TAC, esami radiologici convenzionali, ecografia).

## 5.6 Riepilogo

Il complesso del programma di *follow-up* serve a verificare l'efficacia del trattamento e prevenire, monitorare, trattare tempestivamente gli effetti collaterali.

Il paziente CAR-T viene dunque sottoposto dal CAR-T team multidisciplinare coordinato dagli ematologi a un programma di *follow-up* con una frequenza di appuntamenti decrescente nel tempo, che serve a riconsegnare il paziente alla miglior qualità di vita possibile dopo il trattamento.

Il *follow-up* è composto da:

- una fase precoce (10-14 giorni) con monitoraggio continuo in ricovero ospedaliero;
- una fase intermedia di 2-3 mesi con controlli settimanali ambulatoriali, con particolare *focus* sulla prevenzione delle infezioni;
- esami PET schedulati nel primo anno per intercettare eventuali recidive del linfoma
- una fase prolungata, pluriennale di *follow-up* delle tossicità d'organo a medio-lungo termine e di eventuali tumori secondari, come avviene per tutti i pazienti con linfoma.