

IL PERCORSO DEL PAZIENTE

Eleggibilità, trattamento e follow-up



CAPITOLO 6

Tossicità a lungo termine

A cura di Chiara De Philippis, Milano

6.1 Introduzione	2
6.2 Ipogammaglobulinemia.....	2
6.3 Citopenia prolungata	2
6.4 Infezioni.....	3
6.5 Tossicità neurologica tardiva	5

6.1 Introduzione

Seppur meno conosciute, esistono delle tossicità a lungo termine dopo l'infusione di cellule CAR-T. In questo capitolo esamineremo quali sono i possibili effetti collaterali di queste terapie oltre il primo mese. È importante sottolineare che quando si parla di tossicità, soprattutto se tardiva, gli effetti collaterali che si verificano devono essere interpretati nel contesto di un quadro più complesso e possono essere legati anche a fattori diversi dalla terapia con CAR-T, come per esempio a una terapia precedente, alla patologia di base, ad altre patologie di cui il paziente soffre.

6.2 Ipogammaglobulinemia

Le cellule CAR-T anti-CD19 hanno come bersaglio un antigene presente sui linfociti B, cellule che hanno il compito di produrre gli anticorpi, che ci proteggono dalle infezioni. Per questo motivo il paziente, in seguito a terapia con CAR-T, può sviluppare una riduzione di anticorpi circolanti, detti anche gammaglobuline (IgG). L'ipogammaglobulinemia è definita come un valore di IgG inferiore a 400 mg/dL e si diagnostica con un esame ematico.

La riduzione delle IgG si verifica in circa il 30% dei pazienti sottoposti a terapia con CAR-T e può essere uno dei fattori responsabili delle infezioni ricorrenti a lungo termine.

È possibile eseguire una supplementazione di immunoglobuline sia per via endovenosa sia per via sottocutanea, che si può somministrare nei pazienti con IgG < 400 mg/dL soprattutto se ci sono infezioni ricorrenti.

È quindi utile eseguire monitoraggio dei valori di IgG a tutti i pazienti che sono stati sottoposti a terapia con CAR-T.

6.3 Citopenia prolungata

Le citopenie sono la riduzione dei valori dell'emocromo. In particolare parliamo di neutropenia quando i neutrofili sono bassi e di neutropenia di grado 3 se sono inferiori a 1000/uL. La piastrinopenia è la riduzione dei valori di piastrine; la piastrinopenia è severa (grado 3) se il valore di piastrine è inferiore a 50.000/uL. L'anemia è la riduzione dei livelli di emoglobina ed è definita di grado 3 quando l'emoglobina scende sotto 8 mg/dL.

Le citopenie prolungate possono coinvolgere tutte e 3 le linee cellulari (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) e si presentano in circa il 25-30% dei pazienti sottoposti a CAR-T. Le citopenie prolungate più frequenti coinvolgono i neutrofili e le piastrine, mentre

l'anemia prolungata è più rara. Il meccanismo patogenetico sottostante rimane a oggi ancora poco conosciuto.

Nel contesto del linfoma non Hodgkin, i fattori associati a citopenie di grado maggiore o uguale a 3 oltre il primo mese dall'infusione di CAR-T sono:

- *performance status* ECOG maggiore o uguale a 1;
- citopenie preesistenti;
- rialzo degli indici infiammatori (PCR o ferritina) al momento dell'inizio della terapia linfodepletiva;
- l'essere stati sottoposti a più di 3 linee di terapia precedente;
- l'aver ricevuto in precedenza un trapianto autologo.

Al fine di indagare la causa delle citopenie, potrebbe essere necessario eseguire ulteriori accertamenti per escludere deficit di vitamine, infezioni virali o iponutrizione. In alcuni casi, soprattutto se le citopenie fossero prolungate, potrebbe essere richiesto un esame del midollo osseo (biopsia osteomidollare).

Se i valori di emoglobina o piastrine dovessero scendere sotto certi limiti, potrebbe essere necessario eseguire delle trasfusioni e nei pazienti neutropenici potrebbe esserci necessità di eseguire supporto con fattori di crescita (es filgrastim).

6.4 Infezioni

L'ipogammaglobulinemia e le citopenie prolungate possono aumentare il rischio di infezioni nei pazienti sottoposti a terapia con CAR-T.

Come si può vedere dalla figura sottostante, le infezioni variano a seconda del tempo che intercorre dall'infusione delle CAR-T. Possiamo infatti distinguere più fasi:

Fase 1 (tossicità acuta, entro i primi 30 giorni): è il periodo in cui si concentrano la maggior parte degli eventi infettivi. In questa fase quasi tutti i pazienti vanno incontro ad una riduzione più o meno importante dei valori dei neutrofili e per tale motivo le infezioni più frequenti sono di origine batterica. Per questo motivo, in caso di febbre associata a neutropenia, è indicato iniziare in tempi rapidi un antibiotico ad ampio spettro.

Fase 2 – Fase 3 (tossicità tardive, oltre i 30 giorni): in queste fasi la neutropenia è meno frequente ma persiste una riduzione dell'attività dei linfociti, che persisterà per diverso tempo dopo infusione di cellule CAR-T. In questo periodo le infezioni batteriche sono molto minori mentre risultano frequenti le infezioni virali, in particolar modo del tratto respiratorio e le infezioni tipiche dei pazienti immunodepressi (per esempio Herpes

Zoster e Pneumocisti carinii). Per tale motivo è fondamentale l'assunzione di terapie profilattiche.

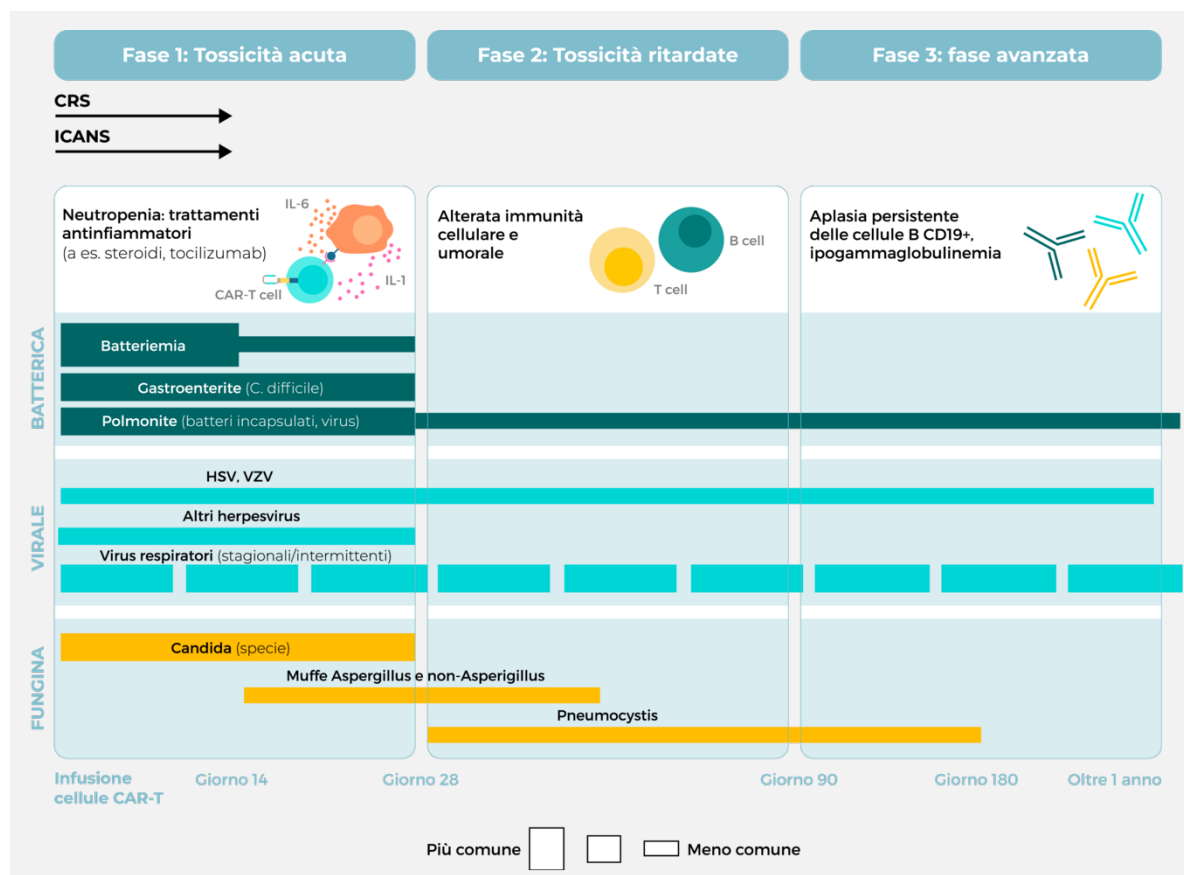


Figura 1 - Distribuzione temporale delle infezioni

Uno dei fattori più importanti per la gestione delle infezioni è la prevenzione e la diagnosi precoce. Come detto precedentemente, i pazienti con ipogammaglobulinemia dovrebbero ricevere supplementazione con Ig vena e i pazienti con neutropenia severa dovrebbero essere valutati per terapia con fattore di crescita.

Inoltre, i pazienti sottoposti a terapia con CAR-T dovrebbero ricevere delle terapie di profilassi per le infezioni, in particolare:

- Aciclovir, come profilassi antivirale per riattivazione dell'Herpes Zoster.
- Bactrim, come profilassi per la polmonite da Pneumocystis Jiroveci.
- Levofloxacina, come profilassi antibatterica in caso di neutropenia severa.
- Profilassi antifungina in casi di neutropenia prolungata o uso prolungato di steroidi ad alte dosi.

6.5 Tossicità neurologica tardiva

La neurotossicità legata all'infusione delle cellule CAR-T (ICANS) è un evento avverso ben conosciuto che si sviluppa precocemente dopo l'infusione, in media dopo 5 giorni dall'infusione. Come è già stato descritto i sintomi legati alla ICANS possono essere confusione, afasia (cioè difficoltà nel linguaggio), disgrafia (cioè difficoltà nello scrivere una frase), perdita della memoria o allucinazioni.

La ICANS si può sviluppare nel contesto della sindrome da rilascio di citochine (CRS) (vedi capitolo 4), subito dopo la risoluzione della CRS oppure tardivamente. Questa terza forma è senza dubbio la più rara e spesso è difficile correlare in modo certo la comparsa di sintomi neurologici tardivi con l'infusione delle cellule CAR-T. Almeno in linea teorica però, i pazienti sottoposti a terapia con cellule CAR-T possono presentare sintomi neurologici anche oltre il primo mese. Per tale motivo è fondamentale che i pazienti o i familiari segnalino al medico l'insorgenza di eventuali sintomi neurologici o alterazioni del comportamento.

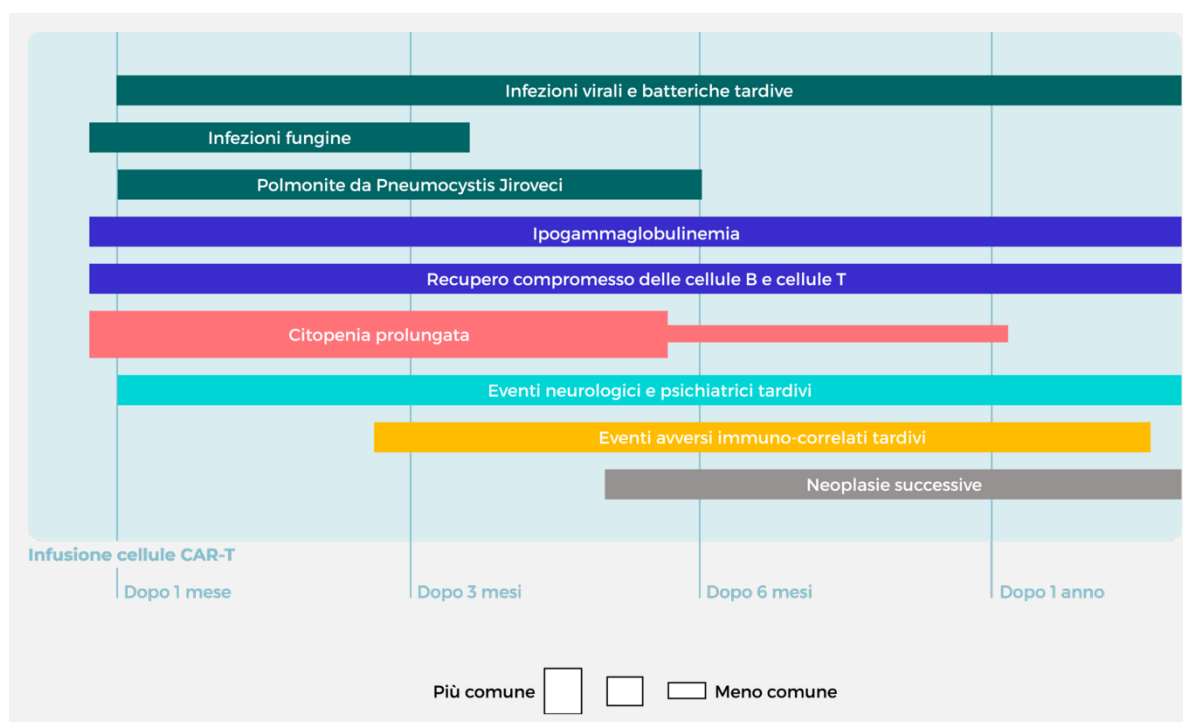


Figura 2 - Distribuzione temporale delle tossicità