



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Ematologia

Direttore.: Prof. Maurizio Martelli
Via Benevento 6 00161 Roma
Tel. + 39 06 857951 – Fax + 39 06 44241984

Sezione Ematologia

Dipartimento di Medicina
Traslazionale e di Precisione

PAZIENTI IN TERAPIA CON CAR T: MONITORAGGIO SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE E DEL CLONE CAR T

La terapia cellulare CAR-T rappresenta una rivoluzione nel campo dell'oncologia degli ultimi anni. Questa terapia innovativa ha consentito una svolta significativa nella cura di alcune neoplasie ematologiche, come la leucemia linfoblastica acuta, il linfoma diffuso a grandi cellule B e il mieloma multiplo, resistenti ai trattamenti convenzionali e, di conseguenza privi di possibilità di guarigione^{1,2}. Il trattamento si svolge come segue: i linfociti T prelevati al paziente con leucoaferesi, vengono inizialmente ingegnerizzati con recettori chimerici (CAR) diretti contro specifici antigeni delle cellule neoplastiche e successivamente re-infusi allo stesso paziente per distruggere le cellule tumorali sfruttando la loro capacità citotossica. Sono stati pubblicati recentemente studi clinici sul trattamento con CAR T autologhe in bambini e giovani adulti con leucemia linfoide acuta in seconda o successiva recidiva o con malattia refrattaria^{1,3}. Remissioni complete della malattia sono state osservate nel 70-90% dei casi, anche in pazienti pesantemente pretrattati o che avevano ricevuto un trapianto di midollo osseo o altre terapie innovative. L'infusione di CAR T si accompagna tuttavia ad effetti collaterali che necessitano uno specifico ed attento monitoraggio, in particolare la sindrome da rilascio di citochine (CRS) che richiede il tempestivo impiego di farmaci specifici⁴.

Sono trascorsi cinque anni dalla registrazione di AIFA dai primi prodotti cellulari ma oggi le indicazioni cliniche sono aumentate sia per le neoplasie ematologiche che per i tumori solidi.

La nostra Sezione di Ematologia del Policlinico Umberto I, ha fin dall'inizio, accolto la sfida di farsi carico del complesso programma organizzativo delle CAR-T ed, ad oggi, è unico centro pubblico CAR-T della regione Lazio. La terapia CAR-T richiede infatti il coinvolgimento di numerose figure professionali di alta specialità. L'approccio multidisciplinare è essenziale per ridurre i rischi e garantire la sicurezza e l'efficacia della terapia CAR-T, massimizzando i benefici per i pazienti.

Inoltre il monitoraggio delle sottopopolazioni linfoitarie e del clone CAR T nel sangue periferico dei pazienti in trattamento è estremamente importante per predire la tossicità e la risposta terapeutica dei singoli pazienti⁵. Tale monitoraggio è reso possibile grazie all'esperienza del laboratorio specializzato dedicato per lo studio dell'immunofenotipo della nostra Sezione di Ematologia. Nel corso dei 5 anni, con prelievi effettuati al paziente in determinati momenti della terapia, siamo riusciti a controllare in vivo, l'effetto delle CAR T per determinare l'efficacia del trattamento. Inoltre, lo studio ci ha permesso di monitorare eventuali effetti tossici in tempo reale per consentire un trattamento tempestivo ed adeguato. Sono stati studiati 70 pazienti e ciascuno ha richiesto almeno 7 valutazioni di studio immunologico da sangue venoso periferico dopo l'infusione delle CAR T.



SCOPO DEL PROGETTO

Il monitoraggio immunitario dopo l'infusione di cellule CAR-T è quindi fondamentale per migliorare i risultati dei pazienti in termini di risposta al trattamento ed eventuali tossicità e per prendere le giuste decisioni relative al trattamento futuro.

È quindi essenziale poter continuare il monitoraggio stretto delle sottopopolazioni linfocitarie e delle cellule CAR T nel sangue periferico dei pazienti, che sempre in numero maggiore si rivolgono al nostro centro per poter essere sottoposti a questo trattamento innovativo. Tale monitoraggio ha lo scopo di determinare nei singoli pazienti la persistenza in circolo delle cellule CAR T per:

- Valutarne il ruolo nella sorveglianza anti-neoplasia.
- Correlare i livelli ematici di CAR T circolanti e quelli sierici di Interleuchina 6 (IL-6) con il grado di severità della sindrome da rilascio di citochine (CRS).

Il costo dei reagenti per tale monitoraggio è purtroppo alto. Negli anni, non riuscendo il Sistema Sanitario Nazionale a garantire l'acquisto dei reagenti, alcuni sponsor e anche imprenditori hanno avuto la sensibilità di aiutarci per l'acquisto dei reagenti di laboratorio.

Per mancanza di fondi necessari per l'acquisto dei reagenti, ad oggi, la Sezione di Ematologia del Policlinico Umberto I, unico pubblico nella Regione Lazio, ha dovuto bloccare la valutazione immunofenotipica del sangue periferico dei pazienti.

COSTO DEL PROGETTO

La spesa prevista totale con IVA, per poter continuare lo studio è pari a 4967.35 Euro. Tale cifra ci consente di acquistare 3 kit Miltenyi B, necessari per effettuare 90 studi di monitoraggio in 13 pazienti in trattamento per un periodo di circa 4 mesi. Acquistare più reagenti, che scadono con una certa rapidità, al momento, non è raccomandabile.

Nelle scorse volte, le donazioni sono state fatte alla nostra ONLUS ROMAIL che si occupa di provvedere all'acquisto dei reagenti.

BIBLIOGRAFIA

1. How I treat newly diagnosed and refractory T-cell acute lymphoblastic lymphoma in children and young adults. Lim SJS, et al. Blood 2023. 141(25): 3019-3030.
2. CAR T-cell therapy in aggressive lymphomas-identifying prognostic and predictive markers. Musetti A, et al. Hematology. 2023; 357-363
3. CAR T-cell therapy landscape in pediatric, adolescent and young adult oncology - A comprehensive analysis of clinical trials. Martinez-Gamboa DA, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2025: 1-209.
4. Current and emerging pharmacotherapies for cytokine release syndrome, neurotoxicity, and hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome due to CAR T cell therapy. Walton ZE, et al. Expert Opin Pharmacother. 2024. 25(3): 263-279.
5. The landscape of immune monitoring in CAR-T cell therapy: A comprehensive review and survey study by the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party of the EBMT. Pagliuca S, et al. Blood Reviews. 2025: 1-13.