UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

La terapia CAR-T nel paziente onco-ematologico: revisione della letteratura e prospettiva pratica infermieristica

Relatore: Prof. Cinetto Francesco

Laureanda: Agostini Martina

(matricola n.: 2023266)

Anno Accademico 2022-2023

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

La terapia CAR-T nel paziente onco-ematologico: revisione della letteratura e prospettiva pratica infermieristica

Relatore: Prof. Cinetto Francesco

Laureanda: Agostini Martina

(matricola n.: 2023266)

Anno Accademico 2022-2023

ABSTRACT

Background: La diminuzione delle opportunità di cura con il susseguirsi delle linee di trattamento e lo sviluppo di resistenza alla chemioterapia sono i principali elementi che indicano una crescente necessità di individuare nuove terapie efficienti per i pazienti malati di leucemia e linfoma. L'ingegnerizzazione dei linfociti T con il recettore chimerico per l'antigene (CAR-T) ha aperto una nuova strada per il trattamento delle patologie onco-ematologiche.

Scopo: L'obiettivo principale di questo elaborato di tesi è di condurre una revisione della letteratura, analizzando gli aspetti principali che caratterizzano la terapia CAR-T e gli effetti avversi che possono verificarsi, mirando a valorizzare il ruolo che l'infermiere assume tale *iter* terapeutico.

Materiali e Metodi: Sono state interrogate le banche dati *Medline* di PubMed e *Cinahl* attraverso il portale EBSCO. Sono stati utilizzati i seguenti termini liberi combinati con gli operatori booleani *AND* e *OR*: "*nursing care, nursing interventions, CAR-T, leukemia, lymphoma".*

Risultati: Sono stati individuati trentacinque articoli. Per effettuare una ricerca su dati il più possibile aggiornati, ed anche in considerazione della breve storia del trattamento in analisi, è stato selezionato un *range* temporale di pubblicazione degli ultimi dieci anni ottenendo così diciotto articoli che rientrano nei criteri di inclusione. Gli articoli selezionati sono stati poi analizzati dettagliatamente e riassunti in tavole sinottiche.

Conclusioni: Dalla letteratura emerge l'importanza di garantire un percorso di cura e somministrazione della terapia *ad hoc* per ogni singolo paziente. Per poter garantire degli ottimi *outcome* si evince come sia fondamentale ricorrere ad un *team* multidisciplinare che garantisca una maggiore conoscenza e competenze avanzate. In particolare, la figura dell'infermiere risulta di notevole importanza nell'*iter* terapeutico dei pazienti onco-ematologici attraverso la somministrazione della terapia, il sostegno emotivo, l'educazione terapeutica e l'autonomia nel riconoscimento e nella gestione delle reazioni avverse in modo tempestivo.

Parole chiave: "*nursing care, nursing interventions, CAR-T, leukemia, lymphoma"*

INDICE

Introduzione			1
Capitolo 1		**La terapia CAR-T e le patologie onco-ematologiche**	3
1.1		L'origine della terapia CAR-T	3
1.2		La struttura delle cellule CAR-T	4
1.3		Le tipologie di cellule CAR-T	5
1.4		Il processo di produzione e somministrazione della terapia CAR-T	6
1.5		Le patologie onco-ematologiche	9
	1.5.1	La leucemia	9
	1.5.2	Il linfoma	11
Capitolo 2		**Materiali e Metodi**	15
2.1		Obiettivo di ricerca	15
2.2		Disegno dello studio	15
2.3		Quesito di ricerca e metodo PICO	15
2.4		Ricerca e selezione della letteratura	16
Capitolo 3		**Risultati della ricerca**	19
3.1		Panoramica risultati della ricerca	19
3.2		Analisi dei risultati	20
	3.2.1	Eventi avversi	23
Capitolo 4		**Discussione e Conclusione**	33
4.1		Discussione	33
4.2		Conclusione	35
4.3		Limiti dello studio	36
Bibliografia			
Allegati			

Introduzione

In un periodo in cui si registra un incremento dell'insorgenza di patologie oncologiche e di sempre più conoscenti che si ammalano, mi sono chiesta come potessi, nel mio piccolo, fornire un contributo.

Durante gli anni dell'adolescenza, ho svolto periodi di volontariato in Ospedale, nello specifico, nei reparti di pediatria e di oncoematologia pediatrica, dove mi sono trovata spesso a contatto con situazioni che definirei particolari, le quali coinvolgevano bambini affetti da leucemia o altre patologie gravi. Ho sempre pensato a queste situazioni desiderando di poter offrire il mio sostegno alla ricerca e di concorrere a garantire una possibilità in più.

Ho intrapreso il mio percorso di studi e, durante le mie esperienze di tirocinio ed Erasmus, ho conosciuto storie di tantissimi pazienti, sentendo sempre più la necessità di approfondire e conoscere le terapie innovative che vengono impiegate in ambito oncologico. Ho deciso di approfondire nel dettaglio tutti gli aspetti inerenti il percorso di terapia e il ruolo specifico che l'infermiere può avere durante l'iter terapeutico di somministrazione di una terapia immunologica, nello specifico, a cellule CAR-T. Sulla base di ciò, ho scelto di intraprendere l'analisi di questa terapia che sta garantendo ottimi risultati, funziona nel lungo termine e soprattutto sta concedendo una possibilità in più di vivere a coloro cui la vita ha già tolto troppo.

Nell'elaborato di tesi che segue viene dunque condotta una revisione della letteratura scientifica: analizzando tutto il materiale recente a disposizione, si conduce uno studio analitico della storia della terapia immunologica, del suo percorso dal momento della creazione delle cellule CAR-T alla somministrazione e del ruolo del *team* multidisciplinare impiegato, con una particolare attenzione al ruolo determinante assunto dalla figura dell'infermiere.

Capitolo 1: La terapia CAR-T e le patologie onco-ematologiche

1.1 L'origine della terapia CAR-T

La terapia CAR-T, dove CAR-T indica una sigla che deriva dall'inglese *"Chimeric Antigen Receptor T-cell",* ovvero cellule T con recettore chimerico per l'antigene, indica un particolare tipo di immunoterapia in cui i linfociti T vengono prelevati dal paziente, geneticamente modificati e reinfusi per identificare e distruggere le cellule cancerogene. Il concetto di un recettore chimerico delle cellule T, il quale combina regioni variabili derivate da anticorpi (VH/VL) con regioni costanti derivate dal recettore delle cellule T (TCR), è stato segnalato per la prima volta nel 1987 dall'immunologo giapponese Dr. Yoshikazu Kurosawa e dal suo team presso l'*Institute for Comprehensive Medical Science* di Aichi, Giappone (Mitra et al., 2023). Successivamente, nel 1989, gli immunologi Zelig Eshhar (Marofi et al., 2021) e Gideon Gross, presso il *Weizmann Institute of Science* in Israele, descrissero un approccio simile per reindirizzare le cellule T a riconoscere gli antigeni in modo ristretto al complesso con maggiore istocompatibilità. Tuttavia, la prima generazione di CAR-T creata dagli immunologi non ottenne i risultati sperati; pertanto, negli anni a seguire, anche in seguito alla modernizzazione e al progresso della scienza, le CAR-T furono modificate e nacquero le CAR-T di seconda, terza, quarta e quinta – in realtà, ancora in fase di sviluppo – generazione.

La prima vera somministrazione di una terapia con cellule CAR-T si colloca nel 2012, in America, e fu effettuata da un gruppo di ricercatori dell'Università della Pennsylvania ad una bambina americana di sette anni affetta da Leucemia linfoblastica acuta (LLA), in seguito ad una seconda ricaduta della malattia. Nel 2015 vennero avviati altri trial clinici con cellule CAR-T di seconda generazione e dal 2017 negli Stati Uniti, grazie all'approvazione da parte di FDA (*Food and Drug Administration*), e dal 2018 nell'Unione Europea, dopo l'approvazione di EMA (Agenzia Europea per i medicinali), sono consentiti l'utilizzo e la somministrazione di due CAR-T: l' *axicabtagene ciloleucel* per l'utilizzo in pazienti adulti con linfoma primitivo del

mediastino a cellule B o linfoma diffuso a grandi cellule B ed il *tisagenlecleucel* per l'utilizzo in pazienti pediatrici o giovani adulti fino ai 25 anni con leucemia linfoblastica acuta a cellule B che non rispondono alla terapia classica.

1.2 La struttura delle cellule CAR-T

Le struttura delle cellule CAR è costituita da diversi elementi:

- Dominio extracellulare, situato all'esterno del citoplasma e nello spazio extracellulare, il quale è composto da una catena variabile di anticorpi monoclonali con la funzione di riconoscere gli antigeni tumorali presenti nelle cellule cancerogene. Tale dominio deriva da una catena singola a frammento variabile scFv che contiene una catena leggera e pesante dell'immunoglobulina collegate tra loro da un *linker* e ancorate al dominio transmembrana da una *"hinge region"* (Safarzadeh Kozani et al., 2021).
- Dominio transmembrana, la cui struttura deriva da proteine recettoriali di membrane originarie dei linfociti T come CD3-ζ, CD8, CD4 o CD28 con la responsabilità principale di ancoraggio del CAR sulla membrana delle cellule T.
- Dominio di segnalazione intracellulare, costituito da una catena CD3 e una catena ζ con la funzione principale di trasduzione del segnale d'attivazione linfocitaria.

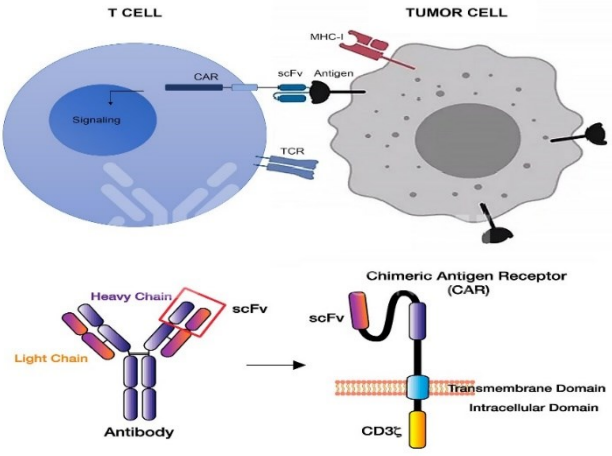

Immagine 1: Struttura cellule CAR-T. (Fonte: BiCell Scientific)

In seguito all'integrazione dei geni CAR nei linfociti T, il CAR-T riconosce uno specifico antigene associato al tumore e si lega ad esso. I domini intracellulari del recettore CAR vengono attivati e provocano la proliferazione delle CAR-T e la secrezione di citochine che arrecano la morte delle cellule tumorali (Sara Di Lorenzo et al., 2022).

1.3 Le tipologie di cellule CAR-T

Dalla nascita delle prime cellule nel 1989 presso il *Weizmann Institute of Science* in Israele ad oggi, è possibile conoscere cinque generazioni differenti di cellule CAR-T che sono state elaborate e modificate per implementare sempre di più la capacità di colpire il bersaglio tumorale e ridurre la tossicità che può provocarne l'uso.

Nella prima generazione è presente solo una singola catena CD3ζ senza domini costimolatori aggiuntivi che impediscono la proliferazione continua delle cellule. Nella seconda generazione di CAR-T, è presente, sul recettore CAR, un dominio costimolatore che, a differenza della prima generazione, migliora la proliferazione continua delle cellule. Nella terza generazione, a differenza della seconda, i domini costimolatori sono due, uno primario e uno secondario. Anche se sono state utilizzate molto in tumori al colon o linfomi, le cellule di terza generazione hanno avuto uno scarso studio che non ha permesso di evidenziare efficacia maggiore rispetto alle precedenti generazioni. Le CAR-T di quarta generazione, le quali sono conosciute anche come *TRUCK – "T-cell redirected for universal cytokine mediated killing,"* si basano sulla seconda generazione di CAR a cui si combina un induttore di secrezione di citochina che permette il rilascio della stessa nel momento in cui l'antigene associato al tumore viene individuato. L'ultima generazione, la quinta, è una versione particolare della seconda con anch'essa un dominio intracellulare di un recettore della citochina. Sebbene la sua efficacia sia ancora in corso di valutazione, tale generazione sembrerebbe riuscire contemporaneamente a favorire il rilascio di citochine e l'attivazione della via di segnalazione TCR.

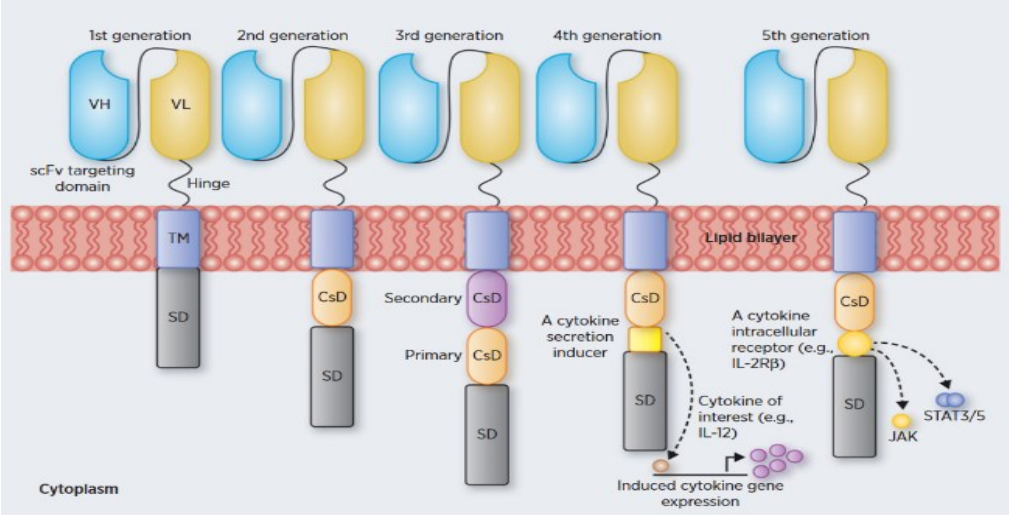

Immagine 2: Generazioni cellule CAR. (Fonte: Safarzadeh Kozani et al., 2021*)*

1.4 Il processo di produzione e somministrazione della terapia CAR-T

Le CAR-T rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, frutto dei progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare. Si tratta, più propriamente, di terapie geniche, poiché agiscono attraverso l'inserzione di materiale genetico all'interno delle cellule dell'organismo umano (AIFA, Le terapie geniche CAR-T). La modalità di somministrazione è simile a quella di una trasfusione di sangue, perciò, resta in capo all'infermiera somministrante, la scelta di un valido accesso venoso centrale o periferico. Prima della produzione e somministrazione, viene valutata l'elegibilità del paziente che deve rispettare canoni precisi. Il paziente che presenta un'infezione attiva non può sottoporsi al processo di leucaferesi e, se gli *screening* per Epatite B, Epatite C e HIV risultassero positivi, il prodotto cellulare non potrebbe essere lavorato. Allo stesso modo, le donne in stato di gravidanza sono altrettanto escluse.

Il processo di produzione e somministrazione, che è molto complesso e tempo-dipendente, si divide in cinque fasi:

- **Aferesi**, in cui vengono prelevati i linfociti T dal sangue del paziente attraverso un processo detto leucoaferesi, il quale permette, tramite centrifuga, di dividerli dal sangue periferico e reinfondere la restante parte. Si procede al

congelamento dei linfociti T e all'invio presso una struttura dedicata per la fase di ingegnerizzazione genetica (AIFA, Le terapie geniche CAR-T).

- **Ingegnerizzazione genetica**, ossia il momento in cui i linfociti T arrivano in laboratorio e viene aggiunto al DNA un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, denominata CAR, Recettore dell'Antigene Chimerico. In seguito a questa modifica, i CAR-T *cells* sono capaci di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali e legarsi ad esse (AIFA, Le terapie geniche CAR-T). Le cellule CAR-T vengono moltiplicate in vitro per generare un sufficiente numero di cellule, successivamente vengono congelate e inviate alla struttura somministratrice. Va segnalato che il periodo di latenza dall'ultimo trattamento somministrato ed il tempo necessario per la produzione delle cellule – solitamente di due-quattro settimane – potrebbero richiedere la somministrazione di una terapia ponte o *bridging therapy* per ridurre il rischio di progressione della malattia. (Lamprecht & Dansereau, 2019a).
- **Chemioterapia linfodepletiva pretrattamento** alla quale, prima di procedere all'infusione, è necessario sottoporre il paziente, in modo tale da conferire ai linfociti T modificati la possibilità di espandersi ed attivarsi nell'organismo e prevenire il rigetto.
- **Infusione**, cioè la fase che si inserisce circa due giorni dopo aver completato la chemioterapia linfodepletiva, nel corso della quale le cellule CAR-T vengono infuse nel paziente come durante una trasfusione di sangue in circa trenta minuti, in un luogo adibito con alta specializzazione e disponibilità di accesso diretto alla terapia intensiva. I pazienti possono essere preventivamente pre-medicati, secondo protocolli istituzionali con paracetamolo o difenidramina. Nel post infusione si raccomanda di non utilizzare steroidi a causa delle loro proprietà linfolitiche e di soppressione delle cellule T (Lamprecht & Dansereau, 2019a).
- **Monitoraggio**, al quale il paziente è sottoposto, in seguito all'infusione delle cellule CAR-T, nell'ottica di individuare tempestivamente eventuali reazioni avverse. Successivamente, al momento della dimissione, al paziente viene raccomandato di rimanere vicino alla struttura in cui è stata somministrata la

terapia per eseguire continui controlli o eventuale primo soccorso. In America, in particolare, al momento della dimissione viene fornita ad ogni paziente anche una carta, simile ad un *bancomat*, nella quale vengono indicati dati come la tipologia di farmaco somministrato, il centro ospedaliero e l'oncologo di riferimento, nonché gli eventuali segni o sintomi di reazioni avverse post-trattamento e le relative modalità di intervento (Cunningham et al., 2021).

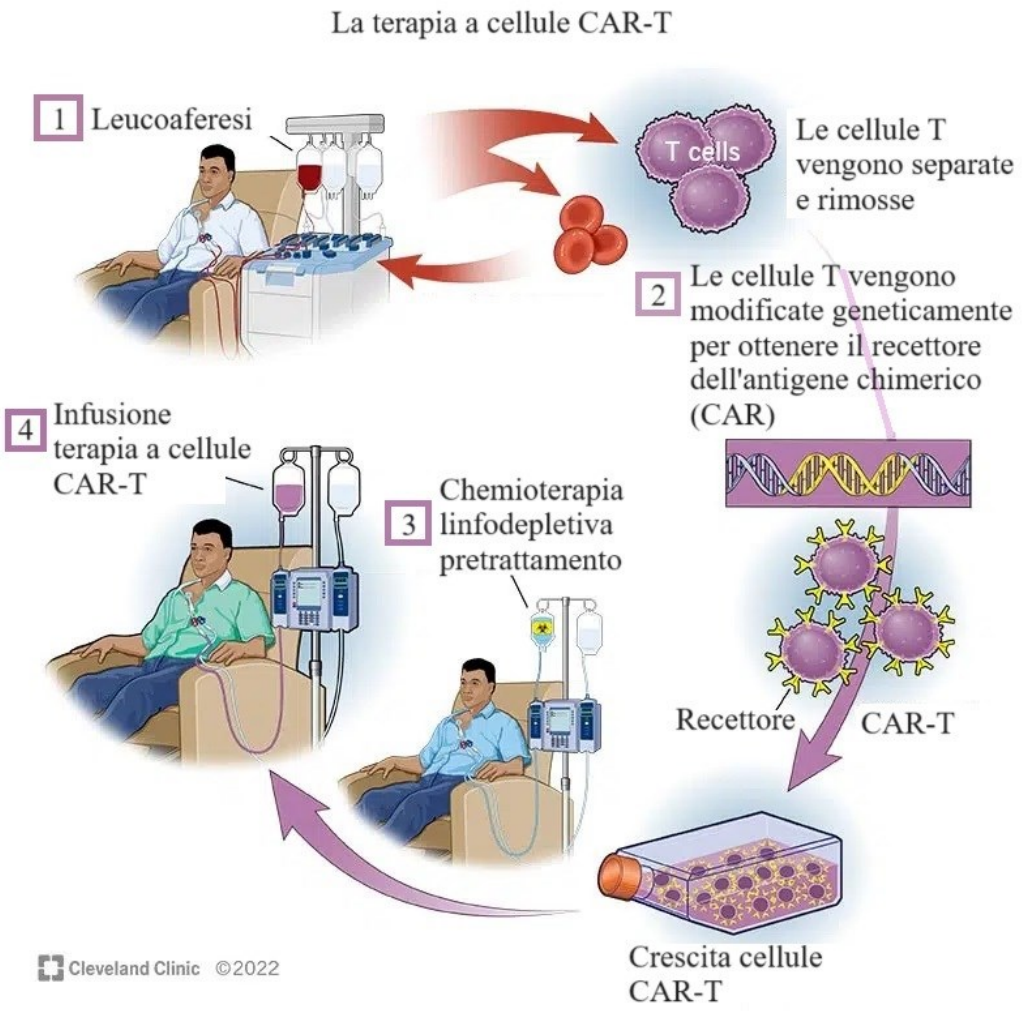

Immagine 3: Il processo di produzione e somministrazione della terapia a cellule CAR-T. (Fonte: Cleveland Clinic 2022 – Riadattato in lingua italiana)

1.5 Le patologie onco-ematologiche

In questo momento, la terapia CAR-T viene utilizzata principalmente nella cura e gestione di pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta o mieloide e per la cura del linfoma primitivo del mediastino o diffuso a grandi cellule B.

1.5.1 La leucemia

La leucemia è un tumore delle cellule del sangue caratterizzato da una proliferazione incontrollata delle cellule staminali emopoietiche trasformate denominate leucemiche o blasti. Ogni tipo di cellula del sangue viene prodotta dal midollo osseo, un tessuto spugnoso che si trova all'interno delle ossa sia lunghe che piatte. Il midollo è la sede delle cellule staminali emopoietiche, ovvero le cellule progenitrici che hanno la capacità di dare origine, maturazione e differenziazione di globuli rossi, bianchi e piastrine.

Le cellule staminali emopoietiche, in condizioni fisiologiche, si sviluppano generando globuli bianchi, piastrine e globuli rossi con due linee di sviluppo, una mieloide che origina globuli bianchi (monociti e granulociti), piastrine e globuli rossi e una linfoide che origina globuli bianchi denominati linfociti. Nelle situazioni normali, le cellule ancora immature non vengono rilasciate nel sangue; invece, durante la condizione patologica denominata leucemia acuta, il midollo comincia a immettere nel sangue un numero di cellule immature denominate blasti leucemici. In questo modo, l'intero ciclo di crescita, mantenimento e distruzione delle cellule è alterato, i blasti immaturi aumentano ma diminuiscono i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine (ISS, Leucemia 2020).

In base alla modalità di progressione, si possono definire leucemie acute e croniche. La **leucemia acuta** è caratterizzata da una crescita rapida delle cellule tumorali, rappresenta oltre il 25% dei tumori infantili; la **leucemia cronica**, caratterizzata da una crescita lenta delle cellule tumorali, è maggiormente tipica dell'età adulta.

In base al tipo di cellula da cui ha origine il tumore, si differenzia ulteriormente in linfoide quando ha origine dalle cellule linfoidi del midollo osseo, e mieloide, se origina dalla linea mieloide. Riassumendo, le più diffuse leucemie sono:

- Leucemia linfocitica cronica (LLC), tipica del soggetto anziano;
- Leucemia linfoblastica acuta (LLA), più frequente nei pazienti fino ai 14 anni di età con un tasso attorno al 75% di diagnosi, la quale si divide ulteriormente in leucemia linfoblastica T, se origina dai precursori dei linfociti T, e leucemia linfoblastica B, se origina dai precursori dei linfociti B;
- Leucemia mieloide acuta (LMA), più frequente nei pazienti adulti;
- Leucemia mieloide cronica (LMC), molto rara in età pediatrica.

Le cause principali che si ritengono responsabili dell'insorgenza della leucemia sono da ricondurre ad anomalie del DNA, ma non sono ancora state individuate le esatte cause di insorgenza nell'età infantile. Sulla base di ciò, in generale, è possibile affermare che i fattori di rischio principalmente individuati sono:

- Pregressa chemioterapia per il trattamento di altre patologie neoplastiche;
- Esposizione a sostanze chimiche quali il benzene o il fumo;
- Esposizione a radiazioni nucleari;
- Malattie genetiche, come la Sindrome di Down, la Sindrome di Bloom o l'anemia di Fanconi;
- Familiarità.

I segni e sintomi che possono far ipotizzare l'insorgenza di una leucemia si differenziano a seconda del tipo di patologia che si andrà a sviluppare.

Nella leucemia acuta, i segni e sintomi sono molto precoci e possono determinare un rapido peggioramento delle condizioni cliniche del paziente. Al contrario, nella leucemia cronica, spesso, non si verifica una manifestazione clinica alle prime fasi della malattia, in quanto le cellule leucemiche interferiscono in modo limitato con la funzione delle cellule sane.

È importante considerare come si possano verificare manifestazioni differenti a seconda della quantità e della localizzazione di diffusione delle cellule leucemiche.

Solitamente, possono comparire segni e sintomi legati all'abbassamento del livello di emoglobina per cui è possibile verificare l'insorgenza di tachicardia, stanchezza e pallore. Possono verificarsi una tendenza al sanguinamento a causa della diminuzione dei megacariociti e conseguentemente delle piastrine circolanti ed una tendenza a sviluppare infezioni ricorrenti dovute alla mancanza di granulociti e monociti maturi e seguite da stati febbrili continui. I pazienti possono accusare dolori ossei e muscolari diffusi, sanguinamenti gengivali e nasali, perdita di peso inspiegabile, nausea, vomito e ingrossamento linfonodale.

La diagnosi di leucemia viene spesso fatta in seguito all'analisi di un normale esame ematico: dall'emocromo, infatti, è possibile valutare una drastica riduzione o più frequentemente un aumento dei globuli bianchi, con prevalenza di forme immature alla formula leucocitaria, una diminuzione delle piastrine e una diminuzione dell'emoglobina. In seguito, si procede alla biopsia osteomidollare, che consiste in un prelievo di tessuto a livello del midollo, generalmente a livello del bacino, per verificare al microscopio, all'analisi istologica e con una serie di ulteriori approfondimenti la presenza e le caratteristiche delle cellule tumorali. Può essere anche richiesta una puntura lombare per prelevare un campione di liquor cefalorachidiano, nel caso di un sospetto interessamento del sistema nervoso centrale (nelle leucemie linfoblastiche, in particolare) un'analisi citogenetica per verificare l'eventuale presenza di cromosomi anomali che identificano differenti tipi di leucemia oppure una radiografia toracica per evidenziare linfoadenomegalie.

1.5.2 Il linfoma

I linfomi sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che originano da cellule dei sistemi reticoloendoteliale e linfatico (Martin e Leonard, 2022). Utilizzando i vasi linfatici e il sangue, la malattia è in grado di diffondersi a diversi linfonodi, al midollo osseo, alla milza o più raramente ad organi extra-linfatici come lo stomaco, i polmoni o il sistema nervoso centrale. Nel tempo, si è sempre considerato il linfoma una patologia completamente differente dalla leucemia ma, secondo recenti studi e maggiori

conoscenze dei *marker* cellulari, la nozione per cui il linfoma è limitato al sistema linfatico e le leucemie al midollo osseo non sempre è vera (Martin e Leonard, 2022).

È importante distinguere i linfomi in due grandi categorie:

- Linfoma di Hodgkin (HL), con un'incidenza di due/tre persone ogni 100000, il quale colpisce principalmente persone giovani di età fra i 20 e i 40 anni ed è caratterizzato da una proliferazione maligna localizzata o diffusa di cellule del sistema linforeticolare;
- Linfoma non Hodgkin (NHL), con un'incidenza di quindici casi ogni 100000 persone, che si contraddistingue per una proliferazione di cellule linfoidi nei linfonodi, midollo osseo, milza, fegato e tratto gastrointestinale. Questo tipo di linfoma si suddivide in diversi sottotipi a seconda della cellula di origine, il linfocita B o T. In questa categoria rientra il linfoma diffuso a grandi cellule B, forma comune di NHL e il linfoma primitivo del mediastino, molto raro e aggressivo.

Le cause specifiche dei linfomi non sono attualmente ancora conosciute ma si possono individuare fattori di rischio come:

- Esposizione a sostanze chimiche come erbicidi e insetticidi;
- Esposizione a radiazioni;
- Immunodeficienza primaria o secondaria;
- Infezioni croniche (es. HIV, HCV)
- Immunosoppressione come nei pazienti trapiantati in terapia farmacologica;
- Disturbi autoimmuni come celiachia o artrite reumatoide.

Nei linfomi di Hodgkin, i sintomi principali che si possono manifestare sono la presenza di linfonodi, milza e fegato ingrossati, adenopatie cervicali non dolenti, prurito intenso, febbre, perdita di appetito e peso non intenzionale. Per quanto concerne i linfomi non Hodgkin, invece, i pazienti manifestano principalmente linfoadenopatie periferiche asintomatiche, linfonodi non dolorosi o linfonodi mediastinici e retroperitoneali ingrossati che possono provocare sintomi compressivi come compressione della vena cava superiore, con conseguente dispnea ed edema

facciale, compressione dell'albero biliare esterno con ittero, compressione degli ureteri con idronefrosi, ostruzione intestinale con stitichezza e vomito oppure sintomi sistemici come febbre, astenia, sudorazione e perdita di peso.

Per entrambe le tipologie di linfomi, è prevista una prima valutazione di tutte le stazioni linfonodali principali ed eventuale ingrossamento di fegato o milza (IOV, I linfomi). In un momento successivo, la diagnosi avviene attraverso una biopsia linfonodale e del midollo osseo, esecuzione di PET o TC del torace, pelvi e addome usata anche ai fini della stadiazione e RM del cervello e/o midollo spinale con sintomi neurologici.

Capitolo 2: Materiali e metodi

2.1 Obiettivo di ricerca

L'obiettivo principale della ricerca è quello di condurre una revisione della letteratura, analizzando gli aspetti principali che caratterizzano la terapia CAR-T e valorizzando il ruolo che l'infermiere assume durante l'*iter* terapeutico.

2.2 Disegno dello studio

Revisione sistematica della letteratura.

2.3 Quesito di ricerca e metodo PICO

Per sviluppare la ricerca bibliografica si è iniziato dal seguente quesito "*foreground*": "Che cos'è la terapia CAR-T usata nei pazienti affetti da leucemia o linfoma e il relativo ruolo che l'infermiere assume durante l'*iter* terapeutico?"

Utilizzando questa domanda come punto di partenza, attraverso il metodo PICO è stata formulata la chiave di ricerca visibile nella tabella I.

P	Problema / Paziente	Paziente affetto da leucemia o linfoma
I	Intervento	Utilizzo terapia CAR-T
C	Confronto	/
O	Outcome	Rilevanza ruolo infermieristico nell'iter terapeutico

Tabella I. PICO

2.4 Ricerca e selezione della letteratura

I termini individuati sono stati successivamente tradotti in inglese per poter essere inseriti come parole chiave, all'interno dei database di ricerca. Sono stati utilizzati termini liberi combinati con gli operatori booleani *AND* e *OR*. Sono state interrogate le banche dati *Medline* di PubMed e Cinahl, attraverso il portale EBSCO, ricorrendo alle seguenti parole chiave "*nursing care, nursing interventions, CAR-T, leukemia, lymphoma".*

Utilizzando i termini sopra elencati, si è prodotta la seguente stringa di ricerca per la banca dati *Medline* di PubMed:

((((nursing care)) OR (nursing interventions)) AND (CAR-T)) AND (leukemia) AND (lymphoma)

E per la banca dati *Cinhal* attraverso il portale EBSCO:

(nursing care) AND (CAR-T) AND (leukemia) AND (lymphoma)

I risultati ottenuti sono stati filtrati attraverso il comando "*Best match*" e si è voluto selezionare *Meta-analyses, Systematic Review* e *RCT*. Per effettuare una ricerca il più possibile recente ed anche in considerazione della breve storia del trattamento in analisi, è stato selezionato un range temporale di pubblicazione degli ultimi dieci anni. Si ottengono così ventinove risultati per la banca dati di PubMed e sei per la banca dati del portale EBSCO, per un totale di trentacinque articoli.

Attraverso l'utilizzo di SR-Accelerator si sottopongono gli articoli individuati al processo di deduplicazione che riduce il numero di articoli a ventotto, dieci dei quali vengono esclusi per incongruenza con l'oggetto di ricerca, confermando così un totale di diciotto articoli al termine del processo di screening (Tabella II. Flowchart ricerca).

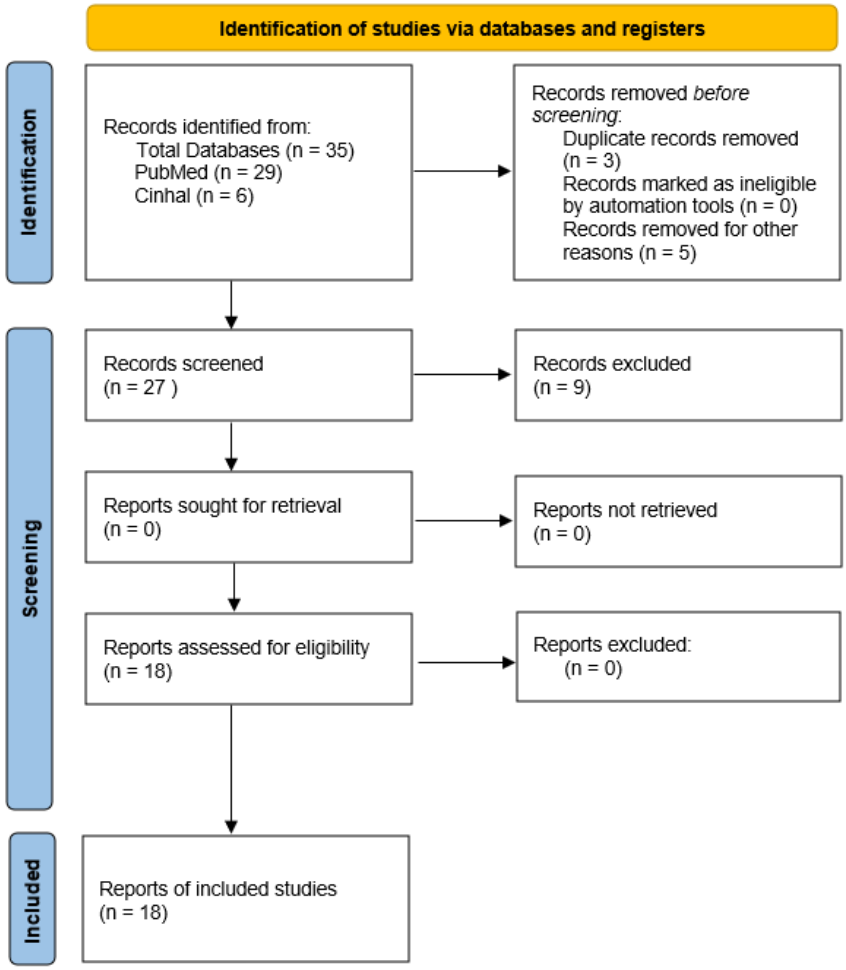

Tabella II. Flowchart ricerca

Capitolo 3: Risultati della ricerca

3.1 Panoramica risultati della ricerca

Tra gli articoli selezionati, la maggior parte sono risultati essere linee guida, raccomandazioni, revisioni della letteratura e interviste dirette al personale coinvolto nella somministrazione della terapia. Solamente quattro articoli includono un totale di 68 pazienti, presentando dati prospettici e l'analisi degli effetti che si sono manifestati dall'inizio della somministrazione fino alla conclusione della terapia. Dall'analisi effettuata sei articoli riguardano specificatamente il ruolo del personale infermieristico, quattro il personale di laboratorio impiegato nella realizzazione delle cellule CAR-T, uno nello specifico è rivolto al personale con figura di psicologo e il resto del materiale reperito contiene informazioni valide per tutti gli operatori sanitari in generale.

La popolazione indagata è composta principalmente da pazienti in età pediatrica con leucemia linfoblastica acuta refrattaria (ovvero quando non viene raggiunta la remissione dopo due cicli di chemioterapia aggressiva) o recidivante (ossia ricomparsa del tumore dopo un periodo di tempo più o meno lungo dalla sua scomparsa a seguito del trattamento) e da pazienti pediatrici affetti da linfoma non Hodgkin.

Gli articoli individuati permettono un'efficace comprensione e un aggiornamento dello stato attuale dei progressi scientifici in campo immunologico. Vengono chiaramente espressi le modalità di gestione, reclutamento, infusione e monitoraggio dei pazienti sottoposti alla terapia CAR-T e l'indispensabile modalità di lavoro in *team* multidisciplinare.

Attraverso la revisione di dati originali e della letteratura scientifica disponibile, gli autori del materiale individuato discutono in merito alle implicazioni infermieristiche per questa nuova terapia genetica. Gli autori ritengono necessario che tutti gli infermieri o il personale medico in generale coinvolto siano a conoscenza di come funzioni la terapia a cellule CAR-T, quali siano le eventuali complicanze che si

possono verificare – come la sindrome da rilascio di citochine, la sindrome da lisi tumorale, la sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunitarie effettrici – e, in particolare, come garantire un percorso di degenza e una post-degenza ottimale per la qualità della vita già compromessa dei pazienti onco-ematologici.

3.2 Analisi dei risultati

Prima di procedere ad ogni tipo di cure, è fondamentale definire il tipo di leucemia o linfoma e la categoria di rischio attraverso un prelievo di sangue ematico e un prelievo dal midollo osseo. Gli ematopatologi hanno il compito di processare, in tempi brevi, i campioni prelevati e definire i risultati. Una perdita di informazioni nel momento della diagnosi e successivamente all'esposizione di terapie antineoplastiche può mettere infatti a repentaglio i risultati del trattamento a breve e lungo termine. È bene anche sottolineare che ogni paziente è diverso da un altro e, per questo motivo, ogni percorso di terapia deve essere adattato al paziente in questione (Kurtin, 2019).

Tra le terapie con cellule CAR-T attualmente approvate è presente il *Tisagenlecleucel* (Kymriah) approvato nel 2017 da FDA (*Food and Drug Administration)*, e nel 2018 da EMA, (*European Medicines Agency*), per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta refrattaria con seconda ricaduta e per pazienti in età pediatrica o massimo venticinque anni. Nel 2017, FDA e nel 2018 EMA approvarono anche *l'Axicabtagene ciloleucel* (Yescarta) per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario (Lamprecht & Dansereau, 2019a). In entrambe le tipologie di farmaco viene riconosciuto l'antigene CD19 localizzato sulla membrana cellulare dei linfociti B con funzione di produrre anticorpi. Le cellule CAR-T vengono create attraverso l'uso dell'ingegneria genetica nelle cosiddette *cell factories* per riconoscere appositamente il CD19 (Marofi et al., 2021). Finora gli studi hanno dimostrato un' efficacia di utilizzo di tale antigene con tassi che si attestano al 93% per la remissione nella leucemia linfoblastica acuta, un 72% di risposta nei linfoma non Hodgkin, una remissione completa nei linfomi a cellule B del 47% e una risposta oggettiva del 76% nella leucemia linfocitica cronica (Goodman, 2017). In Cunningham et al. (2021), ad

esempio, si evince come l'utilizzo di *Tisagenlecleucel* abbia prodotto risultati del 52,2% di risposta in 115 pazienti con un tempo di follow-up di 32.6 mesi.

Nello studio di Di Lorenzo et al. (2022), viene spiegato dettagliatamente come i centri che decidono di erogare la terapia a cellule CAR-T devono rispettare dei criteri ben precisi. Si evince come, in Italia, l'infusione può avvenire solo in Centri Trapianto accreditati secondo la *Joint Accreditation Committee ISCT-Europe* (JACIE), la *European Group for Bone Marrow Transplant* (EBMT) e con l'acquisizione della certificazione del Centro Nazionale Trapianti per il trapianto allogenico. Di Lorenzo et al. (2022) sottolineano l'importanza di una comprovata esperienza nei centri di somministrazione delle cellule CAR-T in merito al riconoscimento degli effetti collaterali, la disponibilità dei farmaci per la gestione delle principali complicanze e la disponibilità di una terapia intensiva.

Analizzando nel dettaglio le caratteristiche rilevanti per l'aspetto infermieristico, la somministrazione di queste terapie deve avvenire utilizzando la tecnica asettica senza contatto (ANTT), per cui le cellule nelle fiale devono essere aspirate in una siringa per essere somministrate poi come bolo lento. Le sacche per infusione CAR-T devono essere infuse attraverso un set di somministrazione non filtrato. I set per infusione di fluidi con filtri batterici submicrometrici e i set per trasfusione di sangue con filtri per la deplezione dei leucociti sono sconsigliati per l'infusione di CAR-T (Hayden et al., 2022). Oltre all'utilizzo di queste raccomandazioni tecniche, è bene considerare che, prima ancora di poter sottoporre potenzialmente il paziente a questa terapia, il personale infermieristico, insieme a tutto il *team* individuato, deve eseguire un incontro con il paziente stesso, i famigliari ed eventuali altri *caregivers* coinvolti. L'infermiere deve attuare un'educazione terapeutica, spiegando dettagliatamente cosa prevede il percorso di cura, quali sono gli effetti avversi che spesso possono verificarsi e quali saranno le procedure che, qualora si rendessero necessarie, verranno effettuate. Si è visto come i pazienti in questi percorsi di cura affrontino grossi cambiamenti e grandi sfide a livello emotivo e sociale ma che, se ben coinvolti fin dall'inizio, possono migliorare notevolmente gli *outcome* terapeutici. E' fondamentale anche spiegare come, in questa tipologia di somministrazione, la farmacovigilanza prevede un controllo di 15 anni dopo l'infusione ed è affidata all'EMA che, al fine di garantire una

valutazione continua dell'efficacia e della sicurezza delle CAR-T autorizzate nel contesto reale, ha istituito il registro EBMT (Hayden et al., 2022).

Ellard et al. indicano gli elementi cui l'infermiere deve prestare attenzione prima dell'infusione: egli deve accertarsi della raccolta del consenso informato alla procedura e del funzionamento dell'accesso venoso periferico o centrale, a doppio o triplo lume, deve assicurarsi del corretto funzionamento delle apparecchiature sul carrello di emergenza, posto nelle vicinanze del paziente, deve monitorare i parametri vitali, assicurarsi che il paziente sia emodinamicamente stabile e apiretico, somministrare la premedicazione, evitando gli steroidi, infondere le cellule CAR-T secondo la procedura del centro di riferimento, avendo cura di garantire che l'infusione avvenga subito dopo lo scongelamento tramite set di somministrazione corretto, registrare la somministrazione in cartella e informare il *team* di terapia intensiva e i servizi di neurologia della data di infusione (Di Lorenzo et al., 2022).

Dal punto di vista del paziente, il percorso richiede alcuni step particolari da seguire, per cui, grazie a Callahan et al. (2017), è possibile visualizzare un esempio di *timeline (Tabella III)* tipico che affronta un paziente affetto da leucemia o linfoma per cui è prevista la somministrazione di CAR-T.

TIMELINE	PERCORSO PAZIENTE
➢ Inizio	- Incontro tra paziente e famigliari con il team multidisciplinare
➢ Preparazione	- Analisi delle cartelle cliniche - Preparazione alla visita di consultazione e alla raccolta delle cellule T
➢ Consultazione iniziale: degenza di tre giorni	- Screening elegibilità - Firma del consenso informato - Leucaferesi
➢ Preparazione cellule CAR-T	- Produzione delle cellule CAR-T (può richiedere un tempo di tre settimane)
➢ Settimana 1	- Chemioterapia linfodepletiva - Valutazione della malattia preinfusionale: puntura lombare, aspirato di midollo osseo e biopsia
➢ Settimana 2	- Premedicazione con paracetamolo e antistaminici - Infusione - Monitoraggio e analisi di laboratorio - Possibile ricovero con febbre
➢ Settimana 3-4	- Visite periodiche ogni 2-3 settimane per eseguire il monitoraggio ed esami di laboratorio - Possibile ricovero se si presentano stati febbrili
➢ Settimana 5	- Valutazione risposta terapeutica con biopsia e aspirato di midollo osseo
➢ Settimana 6	- Visita post-infusione al 35° giorno - Discussione risultati, valutazione piani e opzioni per il futuro
➢ Controlli mensili post infusione	- Monitoraggio con test di laboratorio presso l'ospedale di riferimento
➢ Monitoraggio trimestrale	- Valutazioni stato della malattia attraverso la puntura lombare, aspirato di midollo osseo e biopsia per circa un anno dopo l'infusione
➢ Follow-up a lungo termine	- Controlli trimestrali - Controllo per quindici anni post infusione imposto da EMA/FDA

EMA – European Medicines Agency / FDA – U.S. Food and Drug Administration

Tabella III. Timeline percorso terapeutico paziente. (Fonte: Callahan et al., 2017 - Riadattato in lingua italiana)

3.2.1 Eventi avversi

Gli infermieri svolgono un ruolo cruciale nell'accorgersi tempestivamente dell'insorgere dei primi effetti avversi o di cambiamenti critici dello stato dei pazienti in seguito alla somministrazione di una terapia immunologica a cellule CAR-T. Ogni azione infermieristica deve basarsi sull'utilizzo di procedure secondo le migliori evidenze scientifiche disponibili (Szenes & Curran, 2019).

Gli eventi avversi che si possono verificare dipendono da diversi fattori:

- Tipologia farmaco antineoplastico somministrato;
- Quantità di farmaco somministrato;
- Frequenza del trattamento;
- Capacità del midollo osseo;
- Forma fisica del paziente;
- Gestione delle comorbilità presenti;
- Tossicità cumulativa del farmaco;
- Capacità di gestione della salute del paziente.

Nello specifico, invece, gli effetti collaterali che si sono maggiormente verificati sono:

- **Neutropenia**, con un livello di conta neutrofila basso;
- **Complicanze cardiovascolari**, insorgenza di cardiomiopatie;
- **Sindrome da lisi tumorale** che si manifesta con oliguria, anuria, aritmie cardiache, nausea, vomito, crampi, confusione e anoressia;

- **ICANS**, ovvero la sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie – si manifesta con delirio, afasia, convulsioni, tremori e debolezza alle estremità;
- **Sindrome da rilascio di citochine** che si manifesta in principio con sintomi simil influenzali e successivamente con iperpiressia, cefalea, artralgia, anoressia, ipotensione. Dagli esami di laboratorio sarà possibile anche visualizzare un emocromo alterato, livelli di PCR in aumento, aumento dell'urea, ridotta perfusione renale e ipokaliemia.

Nella Tabella IV, tratta da Baer (2021), vengono schematicamente indicate le principali complicanze correlate alle infusioni di cellule CAR-T, gli interventi infermieristici e i relativi trattamenti. La regola principale che accumuna la gestione degli effetti avversi consiste nel segnalare immediatamente ogni cambiamento dello stato neurologico, dei paramenti vitali o delle condizioni generali dei pazienti (Becze, 2021).

COMPLICANZE	SINTOMI E VALUTAZIONE	ASSISTENZA INFERMIERISTICA	TRATTAMENTO
➢ Sindrome da rilascio di citochine	Febbre, ipotensione, tachicardia e ipossia	Monitoraggio segni vitali ogni due o quattro ore, emocolture, antibiogramma ed eventuale supporto respiratorio con ossigeno	Tocilizumab e/o corticosteroidi, controllo sintomatico con paracetamolo, liquidi e.v. e ossigeno supplementare
➢ ICANS	Confusione, delirio, convulsioni e tremori	Monitoraggio neurologico (ICE score), valutazione calligrafia e precauzioni per le convulsioni.	Visita neurologica. Somministrazione di corticosteroidi, imaging radiologico (risonanza magnetica, tomografia computerizzata), puntura lombare o EEG (elettroencefalogramma)
➢ Neutropenia	Diminuzione dei neutrofili all'emocromo completo	Dieta neutropenica (niente frutta o verdura cruda, niente ghiaccio nelle bevande) ed educazione del paziente alla prevenzione delle infezioni	Fattore stimolante le colonie di granulociti e copertura microbica profilattica
➢ Trombocitopenia	Diminuzione piastrinica all'emocromo completo	Educazione del paziente al riconoscimento di segni e sintomi di sanguinamento, educare all'uso dello spazzolino a setole morbide ed evitare il filo interdentale	Interruzione della profilassi del tromboembolismo venoso e trasfusione di piastrine se al di sotto della soglia minima

ICANS: sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunitarie effettrici – ICE score: score per encefalopatia associata a cellule effettrici immunitarie
Note: informazioni fornite da Baer et al., 2019; Lee et al., 2019; Weaver, 2021.

Tabella IV. Complicanze correlate alle infusioni di CAR-T e modalità di gestione. (Fonte: Baer, 2021. Riadattata in lingua italiana)

Volendo soffermarci nell'analisi dettagliata delle complicanze possibili si sottolineano alcune informazioni importanti rilevate nella letteratura analizzata.

Neutropenia

In alcuni pazienti, le conseguenze della citopenia che insorge possono essere così gravi da richiedere il ricovero ospedaliero per febbri neutropeniche o supporto trasfusionale.

Si ritiene fondamentale l'accesso alle cure immediate qualora si verifichino anche sintomi lievi in modo da limitare episodi infettivi o emorragici potenzialmente letali. Si consiglia di effettuare un regime profilattico contro infezioni virali e funginee in tutti i pazienti in trattamento attivo e un continuo monitoraggio del paziente attraverso visite programmate ed esami per prevenire le complicanze ed essere tempestivi negli interventi qualora si ritenessero necessari (Kurtin, 2019).

Sarebbe opportuno eseguire una valutazione del rischio di sindrome da lisi tumorale al momento della diagnosi di leucemia anche se si è visto come purtroppo il maggior rischio si verifica successivamente all'induzione della terapia. I pazienti potenzialmente più suscettibili sono affetti da leucocitosi, malattia extramidollare voluminosa, funzionalità renale compromessa e livelli elevati di lattato deidrogenasi. Se il paziente viene classificato ad alto rischio è tuttavia consigliato eseguire un consulto nefrologico al momento del ricovero per promuovere la familiarità con il paziente e garantire l'accesso ad una dialisi urgente qualora dovesse ritenersi necessario.

Tossicità cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare è uno dei maggiori eventi avversi che si possono verificare nei pazienti affetti da leucemia, in quanto l'utilizzo di antracicline aumenta il rischio di cardiomiopatia. I pazienti con malattie cardiache preesistenti hanno una funzionalità renale o epatica compromessa che interferisce con il metabolismo dei farmaci. Si raccomanda di compiere una valutazione completa della funzionalità cardiaca per scongiurare ogni rischio (Kurtin, 2019). A tal proposito, negli ultimi anni, si coinvolge sempre di più un *team* onco-cardiologico che permette al momento della diagnosi di guidare al meglio il percorso e la scelta del trattamento più adatto al paziente così da ridurre il potenziale danno o effetto avverso cardiologico. La tossicità cardiaca è molto rara, ma si ritiene potenzialmente fatale in quanto associata alle altre condizioni di salute possibili del paziente al momento della somministrazione della terapia immunologica. È possibile associare anche stati di iperkalemia che devono essere costantemente monitorati a causa dell'elevato rischio di morte cardiaca improvvisa che comportano (Kurtin, 2019). Da un punto di vista tecnico, è possibile somministrare

idratazione, allopurinolo endovena e monitorare il livello degli elettroliti e funzionalità renale (Gregory, 2019).

Complicanze neurologiche

Le complicanze neurologiche in cui i pazienti possono incorrere concorrono a determinare un'alterazione potenzialmente irreversibile della qualità di vita. I pazienti onco-ematologici hanno un rischio elevato di manifestare effetti avversi a livello del sistema nervoso centrale e periferico. Si ritiene necessario al momento della diagnosi, eseguire un prelievo del liquido cerebrospinale tramite puntura lombare ed eventualmente anche la TAC e la risonanza magnetica che potranno definire il miglior percorso da seguire per il paziente. Gli autori ritengono sia fondamentale anche monitorare costantemente i segni e sintomi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale nel paziente in questione, verificando l'eventuale insorgenza di alterazioni dello stato mentale, anomalie dell'andatura, convulsioni, diplopia, sincope, intorpidimento o perdita dell'udito o della vista.

ICANS

Il secondo effetto avverso più diffuso a livello neurologico è rappresentato dalla ICANS, la sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie. La patogenesi non è molto chiara, si pensa possa essere correlata ad alti livelli della PCR e picchi di interleuchina-6 (IL-6). La ICANS si manifesta con confusione, delirio, afasia, debolezza alle estremità, tremori e convulsioni in circa una o tre settimane post infusione. Può manifestarsi in associazione alla CRS, sindrome da rilascio di citochine, o in modo indipendente. Nei casi severi è richiesto un intervento intensivo a causa dei sintomi gravi che possono manifestarsi come edema cerebrale, paralisi ed emorragia. In base al livello di severità che si sviluppa vengono fatti dei consulti neurologici, cure di supporto ed esami clinici come l'EEG (elettroencefalogramma). (Jackson & Wheatley, 2021). Gli strumenti utilizzati per la valutazione della gravità della ICANS sono l'*Immune Effector Cell-associated Encephalopathy score (ICE)* ed il sistema di classificazione dell'ICANS (Di Lorenzo et al., 2022). L'ICE analizza la capacità del paziente di dare un nome agli oggetti, di rispondere ai comandi che vengono dati come di scrittura e attenzione e alla capacità di orientarsi nel tempo e nello spazio (Tabella V).

ICE score				
Orientamento: temporale (anno, mese, giorno) e spaziale (città, ospedale): 4 punti Denominazione: abilità a denominare 3 oggetti (ad esempio, orologio, penna, tavolo): 3 punti Risposta ai comandi: abilità a rispondere a semplici comandi (ad esempio, "mostrami due dita" o "chiudi gli occhi e mostrami la lingua"): 1 punto Scrittura: abilità a scrivere una frase semplice (per esempio, "Mi chiamo Mario Rossi"): 1 punto Attenzione: abilità nel contare all'indietro da 100 a 10: 1 punto				
Parametro di neurotossicità	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ICE score	7-9	3-6	0-2	0 (il paziente non riesce a rispondere alle domande)
Depressione dello stato di coscienza	Si risveglia spontaneamente	Si risveglia se chiamato	Si risveglia solo allo stimolo tattile	Il paziente è irraggiungibile o si devono usare stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per risvegliarlo. Stupore o coma
Convulsioni	N/A	N/A	Convulsione focale o generalizzata che si risolve rapidamente o episodio senza crisi convulsiva diagnosticata all'EEG che si risolvono con intervento	Convulsioni prolungate potenzialmente letali (>5 min) o convulsioni ripetute senza ritorno alla normalità tra un episodio e un altro
Alterazioni motorie	N/A	N/A	N/A	Debolezza motoria focale profonda come emiparesi o paraparesi
Elevata pressione intracranica/edema cerebrale	N/A	N/A	Edema focale/locale su neuroimaging	Diffuso edema cerebrale su neuroimaging; postura decerebrata o decorticata; o paralisi del nervo cranico VI; o papilledema; o triade di Cushing

EEG = elettroencefalogramma; ICE = Immune Effector Cell-associated Encephalopathy; N/A = non applicabile

Tabella V. ICE score. (Fonte: Di Lorenzo et al., 2022)

L'ICANS classifica invece, a seconda del punteggio ICE, alterazioni dello stato di coscienza, elevata pressione intracranica e la presenza di convulsioni. I sintomi devono essere valutati ogni dodici ore e, in particolare, si deve prestare maggiore attenzione alla calligrafia che, se alterata, è segno predittivo precoce di neurotossicità (Di Lorenzo et al., 2022). Il trattamento viene scelto in base al grado di gravità e, come è possibile evincere dalla tabella successiva (Tabella VI), il farmaco che viene maggiormente utilizzato è il Tocilizumab (inibitore della IL-6); in alternativa, a differenza della CRS, è possibile utilizzare i corticosteroidi vista la loro capacità di oltrepassare la barriera emato-encefalica.

Grado	Trattamento in assenza di CRS	Trattamento in concomitanza di CRS	Altre indagini
1	Idratazione EV. Evitare farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale. Se agitazione, a basse dosi: – lorazepam 0,25–0,5 mg ogni 8 h EV – aloperidolo 0,5 mg ogni 6 h EV Se convulsioni o simili: – levetiracetam 500 mg ogni 12 h EV, fino a 1000 mg ogni 12 h EV – se persistenza, valutare altri anticonvulsionanti Esordio a 3 giorni dall'infusione: – desametasone 10 mg 3 v/die OS/EV	Tocilizumab 8 mg/kg EV in un'ora (non eccedere 800 mg/dose), secondo protocollo CRS	Esame del fondo oculare per papilledema. Se persistono convulsioni valutare consulenza neurologica e indagini strumentali quali: – EEG – RMN o TC cerebrale con o senza mezzo di contrasto – puntura lombare con valutazione della pressione endocranica – RMN spinale se deficit neurologici periferici
2	Desametasone 10 mg EV ogni 10/12 h minimo per 48 h o fino a risoluzione. Se CRS ≥ grado 2, considerare il trasferimento in TI	Tocilizumab 8 mg/kg EV in un'ora (non eccedere 800 mg/dose), secondo protocollo CRS	Come ICANS grado 1
3	Desametasone 20 mg EV ogni 8 h fino a raggiungimento ICANS grado 1. Raccomandato il trasferimento in TI	Tocilizumab 8 mg/kg EV in un'ora (non eccedere 800 mg/dose), secondo protocollo CRS grado 2 e se non già somministrato	Come ICANS grado 1
4	Desametasone 20 mg EV ogni 8 h o metilprednisone 2 mg/kg/die, in due dosi, fino a max 500–1000 mg/die. Raccomandato il trasferimento in TI, assistenza anestesiologica, considerare ventilazione meccanica	–	Come ICANS grado 1

CRS = sindrome da rilascio di citochine; EEG = elettroencefalogramma; EV = endovenosa; ICANS = sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunitarie effettrici; RMN = risonanza magnetica nucleare; TC = tomografia computerizzata; TI = terapia intensiva.

Tabella VI. Classificazione della neurotossicità. (Fonte: Di Lorenzo et al., 2022)

Sindrome da rilascio di citochine

La CRS, o sindrome da rilascio di citochine, è una delle più comuni tossicità correlate al trattamento con cellule CAR-T e consiste in una risposta infiammatoria delle cellule linfoidi e mieloidi che produce un rilascio di citochine. L'attivazione delle cellule T inizia quando queste si agganciano agli antigeni nella superficie delle cellule B maligne. Questo provoca la proliferazione delle cellule CAR-T ed il rilascio di citochine. Il paziente che sviluppa una CRS avverte sintomi simil influenzali che possono progredire fino ad una risposta infiammatoria sistemica pericolosa per la vita. La severità dei sintomi dipende anche dalla carica tumorale e dalle comorbidità già presenti. Solitamente insorge in circa uno o tre giorni e può verificarsi fino a sette giorni post infusione. Per i sintomi simil influenzali che provoca può essere utilizzato il paracetamolo, ma, nel caso in cui si verifichi una ipotensione, essa può essere gestita inizialmente con la somministrazione di fluidi; tuttavia, se non responsiva, richiederà l'utilizzo di vasopressori (Grier, 2017) che minimizzeranno il rischio di un massivo edema polmonare (Becze, 2017).

Dall'inizio del percorso di trattamento è opportuno eseguire un elettrocardiogramma con monitoraggio cardiaco continuo ed eseguire gli esami di laboratorio quotidianamente o più frequentemente, se indicati. Non è indicato l'uso di steroidi per l'elevato rischio di tossicità renale. Il primo step per la gestione della CRS è caratterizzato dalla stadiazione della severità con cui è insorta; il danno provocato agli organi di sistema viene utilizzato per classificare il livello di tossicità e determinarne la gestione (Grier, 2017). Si utilizza la classificazione in base ai criteri stabiliti dall'ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy) CRS Consensus grading,* che si fonda sulla presenza di tre sintomi clinici quali febbre, ipotensione ed ipossia (Di Lorenzo et al., 2022). Come è possibile notare dalla tabella VII e secondo le linee guida pubblicate da Lee et al (2014), si raccomanda l'utilizzo di Tocilizumab per il grado tre o successivi, o grado due e comorbilità, ad un dosaggio di 4-8mg/kg, per un massimo di 800mg.

Grado di CRS	Terapia anti-IL-6	Terapia corticosteroidea	Terapia di supporto
Grado 1 Febbre (≥38° C)	Per la CRS prolungata (>3 giorni) o in pazienti con sintomi significativi, comorbilità e/o anziani, considerare 1 dose di tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa in un'ora (non eccedere 800 mg)	Per idecabtagene e lisocabtagene, considerare desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 24 ore per CRS a esordio precoce (<72 ore dopo l'infusione)	• Screening se sepsi e uso di antibiotici ad ampio spettro, considerare il fattore di crescita granulocitario se il paziente è neutropenico • Fluidi per via endovenosa per l'idratazione • Antipiretici • Gestione sintomatica delle tossicità d'organo
Grado 2 Febbre con ipotensione senza necessità di vasopressori e/o ipossia con necessità di cannula nasale a bassi flussi	Tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa in un'ora (non eccedere 800 mg/dose). Da ripetere dopo 8 ore se nessun miglioramento; non più di 3 dosi in 24 ore, con un massimo di 4 dosi totali	Per l'ipotensione refrattaria persistente dopo 1-2 dosi di terapia anti-IL-6: considerare desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 12-24 ore a seconda del prodotto	• Boli di liquidi per via endovenosa se necessario • Per l'ipotensione refrattaria persistente dopo due boli di fluidi e terapia anti-IL-6: vasopressori, valutare il trasferimento in terapia intensiva, ecocardiogramma e monitoraggio emodinamico con altri metodi. Telemetria, ECG, troponina e BNP se tachicardia persistente • Gestire come un grado 3 se nessun miglioramento entro 24 ore dall'inizio della terapia con anti-IL-6 • Gestione sintomatica delle tossicità d'organo
Grado 3 Febbre con ipotensione che richiede vasopressina e/o ipossia che necessita di cannula ad alto flusso, maschera facciale, o reservoir, o maschera Venturi	Terapia con anti-IL-6 come per il grado 2 se la dose massima non viene raggiunta entro 24 ore	Desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Se refrattaria, gestire come un grado 4	• Trasferimento in terapia intensiva, ecocardiogramma, monitoraggio emodinamico • Ossigenoterapia • Liquidi per via endovenosa e vasopressori se necessario • Gestione sintomatica delle tossicità d'organo
Grado 4 Febbre con ipotensione che richiede più vasopressori (esclusa la vasopressina) e/o ipossia che necessita pressione positiva (CPAP, BiPAP, intubazione, ventilazione meccanica)	Terapia con anti-L-6 come per il grado 2 se la dose massima non viene raggiunta entro un periodo di 24 ore	Desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Se refrattaria, considerare 3 dosi di metilprednisolone 1000 mg/die per via endovenosa; se refrattaria, prendere in considerazione il dosaggio ogni 12 ore	• Terapia intensiva e monitoraggio emodinamico • Ventilazione meccanica secondo necessità • Liquidi per via endovenosa e vasopressori se necessario • Gestione sintomatica delle tossicità d'organo

BiPAP = bilevel positive airway pressure; BNP = peptide natriuretico di tipo B; CPAP = continuous positive airway pressure; CRS = sindrome da rilascio di citochine; IL-6 = interleuchina 6.

Tabella VII. Grado CRS. (Fonte: Di Lorenzo et al., 2022)

Al *Childrend's Hospital* di Philadelphia in Pennsylvania su 59 pazienti, cinquantatré hanno sviluppato diversi livelli di CRS. In ventidue dei casi in questione, è stato necessario utilizzare il Tocilizumab a causa dell'instabilità emodinamica o respiratoria e solo in due pazienti si è dovuti ricorrere all'uso degli steroidi, risolvendo così tutti i casi insorti (L. Smith & Venella, 2017).

In tutti questi casi avversi, il *file rouge* che li accumuna è dato dall'identificazione precoce da parte del personale infermieristico. Si è visto come il riconoscimento immediato, l'intervento e l'utilizzo di protocolli o scale di valutazione abbiano decisamente ridotto le complicanze e reso il ruolo dell'infermiere di vitale importanza.

Aspetto psicologico

Ponendo l'attenzione ad un aspetto di cui si discute meno, ma non di minor rilevanza per il personale infermieristico, alcuni studi hanno dimostrato che più del 50% delle persone con diagnosi di leucemia o linfoma sperimentano angoscia, stress, ansia e depressione sia nei primi tre mesi dalla diagnosi, sia durante il percorso di trattamento (Albrecht & Bryant, 2019a), con un impatto negativo sulla qualità di vita e sui risultati del loro percorso di cura. La diagnosi di qualsiasi patologia onco-ematologica determina un cambiamento della vita notevole e uno *shock* molto brusco nei pazienti e nelle loro famiglie. La gran parte dei soggetti di fronte ad una diagnosi di tumore passa velocemente da uno stato di quiete ad una condizione di malattia acuta, che comporta molti test diagnostici e procedure a cui sottoporsi, ospedalizzazioni e altrettanti trattamenti immediati non previsti. I pazienti con questa diagnosi e le loro famiglie passano molto tempo con il *team* di cure e per questo è fondamentale creare un *feeling* con loro fin dall'inizio (Kurtin, 2019). Il verbale e il non verbale che vengono utilizzati durante l'erogazione delle cure, la comunicazione e l'interazione con i pazienti hanno un impatto rilevante nell'esperienza percepita dai pazienti durante questo periodo di cure (Kurtin, 2019). E' fondamentale che il personale impiegato consideri che i pazienti e le loro famiglie possono sperimentare stress non solo a causa della malattia ma anche a causa del peso sociale che comporta (Szenes & Curran, 2019). Si consiglia di utilizzare un approccio olistico e la collaborazione di diverse figure durante ogni singolo percorso di terapia e alla fine di ogni cura in modo da migliorare l'esperienza dei pazienti e *caregiver*. È utile che il personale rassicuri i

famigliari e i pazienti, sia sempre costantemente disponibile al dialogo e guidi coloro che sono protagonisti di questo percorso senza mai far provare loro sentimenti di smarrimento ed angoscia. È necessario rispondere sempre alle domande o ai dubbi che possono nascere, garantire un clima per quanto possibile sereno e confortevole, poter far creare la propria "casa" nelle stanze di degenza ospedaliera al fine di garantire un maggiore comfort. Per meglio far adattare e alleviare la percezione di stress ai familiari e pazienti ai continui cambiamenti e far accettare nuove procedure, è utile fornire materiale scritto che spieghi le procedure a cui andranno incontro (L. Smith & Venella, 2017). Il *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ha definito il *distress* correlato al cancro come "*un'esperienza emotiva spiacevole multifattoriale di natura psicologica (cognitiva, comportamentale, emotiva), sociale e/o spirituale che può interferire con la capacità di affrontare efficacemente il cancro, i suoi sintomi fisici e il suo trattamento...*" (Albrecht & Bryant, 2019a). Nel 2012, *l'American College of Surgeons*, *Committee on Cancer*, ha fornito nuovi standard di accreditamento per i programmi oncologici che richiedono lo screening del *distress* in tutti i pazienti affetti da cancro. Le attuali linee guida del NCCN raccomandano di valutare il livello di *distress* correlato al cancro dei pazienti nei punti chiave del percorso terapeutico, in quanto un precoce riconoscimento e gestione ha dimostrato un aumento dell'aderenza al trattamento, comunicazione maggiore e riduzione di spreco di risorse (Albrecht & Bryant, 2019a).

Sono disponibili diversi strumenti per esplorare il benessere psicologico e il *distress* dei pazienti in oncologia tra cui vanno citati, il *Distress Thermometer* sviluppato dal NCCN, *l'Impact Thermometer*, lo *Psychological Distress Inventory*, il *Patient Health Questionnaire* o la Scala dell'Ansia e della Depressione Ospedaliera. È importante sottolineare come gli studi hanno scoperto che la combinazione del *Distress Thermometer* e *l'Impact Thermometer* aumenta la precisione nell'identificazione dei pazienti con *distress* (Albrecht & Bryant, 2019a).

Il personale sanitario deve considerare anche le caratteristiche individuali di ogni paziente, esplorare le abitudini e le esperienze di vita dei pazienti che potrebbero esporli ad un rischio maggiore di sperimentare un benessere psicologico compromesso ed un persistente stato di angoscia. In letteratura vengono individuati cinque interventi possibili per supportare la salute mentale che ogni infermiere deve garantire ai pazienti

in collaborazione con altre figure, comprendendo l'accesso ad un psicoterapeuta con cui fare terapia in singolo o a gruppi, l'accesso alla terapia cognitivo-comportamentale che aiuta a identificare strategie di coping, l'accesso alla psico-educazione inerente temi specifici, l'accesso ad una terapia di rilassamento con esercizi per sciogliere la tensione muscolare e la stimolazione all' esercizio fisico come aerobica, cardio e yoga (Albrecht & Bryant, 2019a).

Dall'altro lato, allo stesso tempo, in seguito all'affiancamento di pazienti con percorsi di cura insidiosi e delicati, è possibile il verificarsi di esaurimento emotivo, *burnout* e depersonalizzazione del personale infermieristico incaricato delle cure. Oltre alla possibilità di un supporto piscologico che aiuti a rielaborare gli eventi significativi, si ribadisce il concetto di utilizzare un *team* multidisciplinare costituito da un coordinatore infermieristico, infermieri specializzati in oncologia, infermieri del servizio trasfusionale, ematologi, oncologi, radioterapisti, farmacisti, patologi e tecnici di laboratorio di cellule staminali (Cunningham et al., 2021).

Una terapia efficace per il paziente richiede dunque una corretta gestione del paziente che inizia e si fonda soprattutto su una comunicazione chiara e continua tra tutti i membri del *team* (Cunningham et al., 2021).

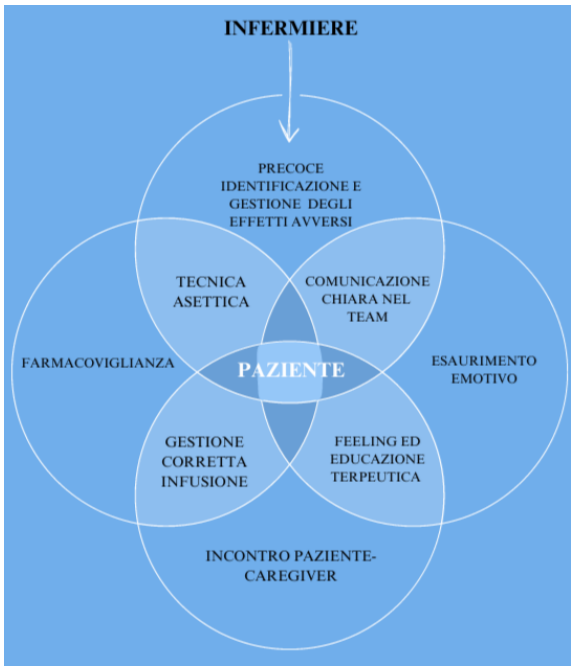

Immagine 4: Immagine riassuntiva con parole chiave del ruolo infermieristico nella gestione di pazienti sottoposti a terapia immunologica con cellule CAR-T. (Fonte: Creazione personale)

Capitolo 4: Discussione e Conclusione

4.1 Discussione

La diminuzione delle possibilità di cura con il susseguirsi delle linee di terapia nei pazienti resistenti/refrattari all'approccio terapeutico convenzionale determina una crescente necessità di individuare nuove terapie efficienti in ambito oncoematologico. L'ingegnerizzazione dei linfociti T con il recettore chimerico per l'antigene (CAR-T) ha aperto una nuova strada per il trattamento dei tumori maligni, rivoluzionando anche la gestione di alcune neoplasie ematologiche. La terapia con cellule CAR-T sta ottenendo sempre più frequentemente ottimi risultati nel lungo termine nella cura dei pazienti refrattari e recidivanti ma, soprattutto, mostra una riduzione degli effetti collaterali (Callahan et al., 2017). Il principale vantaggio riscontrato nell'utilizzare la terapia a cellule CAR-T, si sostiene in Callahan et al., 2017, è dato dall'abilità che le cellule T possiedono nell'espandersi e nel detenere il potere di sorveglianza attraverso la memoria cellulare. Dall'altro lato, la terapia continua ad avere dei costi molto ingenti di produzione, ragione per cui, in Italia, l'AIFA ha introdotto il metodo *"Payment at results"*, una modalità di pagamento condizionato al risultato. In questo caso si prevede l'infusione a costo zero ed il successivo pagamento in tranche a 6, 9 e 12 mesi, solo nel caso di esito positivo del trattamento, altrimenti il costo intero sarà affidato all'azienda farmaceutica produttrice (AIFA, Comunicato numero 591 - 2019).

Entrando nel dettaglio della terapia in questione, si è più volte riscontrato, nella letteratura analizzata, il ruolo cruciale che il personale sanitario coinvolto svolge nel garantire un percorso di cura e somministrazione della terapia *ad hoc* per ogni singolo paziente. Ancor prima del personale sanitario qualificato, si ritiene fondamentale che gli ospedali coinvolti rispettino dei criteri ben precisi. Si evince come, in Italia, l'infusione possa avvenire solo in Centri Trapianto accreditati secondo la *Joint Accreditation Committee ISCT-Europe* (JACIE), la *European Group for Bone Marrow Transplant* (EBMT) e con l'acquisizione della certificazione del Centro Nazionale Trapianti per il trapianto allogenico (Di Lorenzo et al. 2022). Fin dalle prime fasi della

terapia, si è rilevato come il processo di produzione e somministrazione sia oltretutto tempo dipendente, elemento che indica la necessità di svolgere e portare a termine ogni singola fase con attenzione e scrupolo. La mancanza di informazioni iniziali complete ed ogni minimo errore in itinere potrebbero infatti compromettere l'intera riuscita del percorso di terapia mettendo a repentaglio i risultati del trattamento a breve e lungo termine (Kurtin, 2019). Per ovviare a tale difficoltà, dall'analisi della letteratura risulta fondamentale la collaborazione di un *team* multidisciplinare che, coinvolgendo differenti figure sanitarie, permetta l'unificazione in un unico gruppo di tutte le conoscenze e competenze relative alla terapia CAR-T, ottimizzando le capacità di intervento e gestione degli effetti avversi (Cunningham et al., 2021).

Nello specifico, si è visto come nella collaborazione multidisciplinare sia di fondamentale importanza il ruolo che viene svolto dal personale infermieristico, sia in ambito clinico che organizzativo. Viene più volte ribadito il concetto per cui l'infermiere è la figura principalmente occupata nell'interazione con il paziente assistito, nella preparazione e somministrazione della terapia e soprattutto nell'accorgersi tempestivamente delle reazioni avverse. Gli infermieri devono essere in grado di educare anche i pazienti ed i loro *caregiver* a riconoscere qualsiasi cambiamento, non generando allarmismi infondati, bensì creando una maggiore consapevolezza del percorso di cura e ciò che lo stesso comporta. È fondamentale un approccio con il paziente il più possibile empatico, finalizzato a coinvolgerlo fin dalle primissime interazioni, in quanto un maggiore coinvolgimento determina migliori *outcome* (Hayden et al., 2022). In alcuni testi viene utilizzato il termine *vital role* proprio per rinforzare l'affermazione precedentemente scritta e sostenere un ruolo che molto spesso viene sottovalutato. Nella letteratura analizzata emerge altresì come sia fondamentale che gli infermieri affinino le loro conoscenze in merito alla terapia immunologica a cellule CAR-T e la gestione delle reazioni avverse, attraverso la formazione ed il continuo aggiornamento alle ultime evidenze scientifiche (Szenes & Curran, 2019).

4.2 Conclusione

La leucemia e i linfomi e, in generale, qualsiasi patologia che riguardi l'ambito onco-ematologico risultano essere molto destabilizzanti per il paziente sotto differenti sfere, siano esse quella sociale, psicologica, fisica o economica. L'obiettivo principale della somministrazione di una terapia immunologica a cellule CAR-T, come si è più volte visto, è quello di garantire un'ultima terapia salvifica quando tutte le altre somministrate precedentemente non hanno portato ai risultati attesi. È evidente che, in questo caso, la terapia in questione è di molto recente introduzione; tuttavia, i risultati fin ora ottenuti forniscono grandi speranze. La figura dell'infermiere, al termine dell'analisi di tutta la letteratura disponibile, risulta essere una figura essenziale per la riuscita dell'*iter* terapeutico dei pazienti onco-ematologici attraverso la somministrazione della terapia, l'educazione terapeutica, il sostegno emotivo, ma anche la diagnosi precoce ed il trattamento adeguato alle complicanze. Per tale motivo, l'infermiere finisce spesso per divenire l'autentica figura di riferimento per il paziente attraverso il lungo e faticoso percorso che questi deve affrontare. Per poter permettere tutto ciò, è necessaria la continua formazione per implementare con costanza le competenze ed aggiornarsi secondo le ultime scoperte scientifiche.

Alla luce di tutto ciò, si è ritenuto opportuno porre l'accento non solo sul tema inerente il *distress* del paziente, ma anche sul possibile *burn out* che può manifestarsi nel personale sanitario coinvolto e che va prevenuto e/o gestito adeguatamente. Quest'ultimo aspetto viene meno frequentemente discusso nella letteratura analizzata, ma molto spesso risulta essere parte fondamentale di una buona riuscita del percorso.

Il futuro del trattamento delle neoplasie ematologiche refrattarie e recidivanti è ancora molto insidioso e aperto; risulta pertanto necessario eseguire ulteriori studi e valutare le strategie di dosaggio delle cellule T individuando le tempistiche terapeutiche ottimali e le eventuali combinazioni delle cellule CAR-T con altre terapie. Si ritiene infine altrettanto fondamentale valutare più approfonditamente non solo gli effetti avversi ma anche l'impatto psicosociale che questo percorso terapeutico comporta, sia sul paziente che sul personale sanitario.

4.3 Limiti dello studio

La letteratura analizzata ha permesso di rispondere in modo esaustivo al quesito di ricerca individuato, garantendo un'analisi dettagliata degli aspetti inerenti la produzione e somministrazione della terapia CAR-T e le modalità di gestione e ruolo dell'infermiere nell'*iter* terapeutico e nella gestione delle reazioni avverse. Questo è stato reso possibile anche grazie al supporto di tabelle e grafici dettagliati presenti nei testi analizzati per poter analizzare le risorse multimediali a cui la letteratura fa riferimento che non sono accessibili o non più reperibili. Nella letteratura rinvenuta, non si è voluta escludere una ricerca a livello globale; tuttavia, la letteratura italiana per confrontarsi con la maggior parte dei contenuti proveniente dagli USA è risultata decisamente limitata, se non quasi nulla. Va infine segnalato che la letteratura con specifico focus sul versante infermieristico è risultata complessivamente scarsa, prevalendo raccomandazioni, opinioni di esperti ed esperienze mutuate da altri ambiti (in primis trapianto di cellule staminali emopoietiche) su dati specifici ricavati nell'ambito della terapia con cellule CAR-T. Ciò è senz'altro dovuto al ben più recente utilizzo di tale terapia, soprattutto in Italia. Si ribadisce, pertanto, la necessità di disegnare ulteriori studi, non solo retrospettivi, con questo specifico obbiettivo.

BIBLIOGRAFIA

Albrecht, T. A., & Bryant, A. L. (2019b). Psychological and Financial Distress Management in Adults With Acute Leukemia. *Seminars in Oncology Nursing*, *35*(6), 150952. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150952

Alsuliman, T., Drieu La Rochelle, L., Campidelli, A., Duléry, R., Fayard, A., Mamez, A.-C., Mear, J.-B., Schneider, P. O., Trevet, A., Vicente, C., & Yakoub-Agha, I. (2021). [Medium-term follow-up of patients treated with chimeric antigen receptor T cells (CAR T cells): Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bulletin Du Cancer*, *108*(12S), S65–S71. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.015

Baer, B. (2021a). CAR T-Cell Therapy: Updates in Nursing Management. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *25*(3), 255–258. https://doi.org/10.1188/21.CJON.255-258

Beaupierre, A., Patterson, A., Kahle, N., Locke, F. L., Neelapu, S. S., Bartlett, N. L., Siddiqi, T., Chavez, J. C., Hosing, C. M., Cashen, A., Budde, L. E., Navale, L., Yizhou Jiang, Elias, M., Aycock, J., Wiezorek, J., & Go, W. Y. (2016). Interdisciplinary Management of Chemorefractory NHL Patients Treated with KTE-C19 (Anti-CD19 CAR T Cells) in Phase 1 of the ZUMA-1 Clinical Study...Academy of Oncology Nurse & Patient Navigators, November 17-20, 2016, Las Vegas, Nevada. *Journal of Oncology Navigation & Survivorship*, *7*(9), 56–56.

Becze, E. (2017). Nursing Considerations for Adverse Events From CAR T-Cell Therapy. *ONS Voice*, *32*(5), 32–33.

Becze, E. (2021). A Body of Evidence Helps Nurses Manage CAR T-Cell Therapy Toxicities. *ONS Voice*, *36*(9), 26–27.

Callahan, C., Baniewicz, D., & Ely, B. (2017). CAR T-Cell Therapy: Pediatric Patients With Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *21*(2 Suppl), 22–28. https://doi.org/10.1188/17.CJON.S2.22-28

Cunningham, K., DiFilippo, H., Henes, K., Irwin, L. L., Napier, E., & Weber, E. (2021). Tisagenlecleucel Therapy: Nursing Considerations for the Outpatient

Setting. *Seminars in Oncology Nursing*, *37*(4), N.PAG-N.PAG. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151178

Goodman, A. (2017). CAR T-Cell Therapy: What to Expect. *Oncology Nurse-APN/PA*, *10*(4), 13–19.

Gregory, S. (2019). Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Treatment and Management Updates. *Seminars in Oncology Nursing*, *35*(6), 150951. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150951

Grier, M. (2017). Learn the Nursing Considerations for Cytokine Release Syndrome. *ONS Voice*, *32*(11), 46–47.

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., … Yakoub-Agha, I. (2022). 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). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *33*(3), 259–275. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003

Jackson, S., & Wheatley, T. (2021). Chimeric Antigen Receptor T-Cell Emergencies: Inpatient Administration, Assessment, and Management. *Seminars in Oncology Nursing*, *37*(2), N.PAG-N.PAG. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151134

Kurtin, S. (2019). Interdisciplinary Management of Acute Leukemia Across the Continuum of Care. *Seminars in Oncology Nursing*, *35*(6), 150953. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150953

Lamprecht, M., & Dansereau, C. (2019a). CAR T-Cell Therapy: Update on the state of the science. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *23*, 6–12. https://doi.org/10.1188/19.CJON.S1.6-12

Lorenzo, S. D., Errichiello, S., Cerne, D., Venturini, M., & Visintini, C. (2022). Indicazioni e gestione delle complicanze della terapia con CAR-T: Un aggiornamento. *Assistenza Infermieristica e Ricerca*, *41*(4), 195–211.

Marofi, F., Rahman, H. S., Al-Obaidi, Z. M. J., Jalil, A. T., Abdelbasset, W. K., Suksatan, W., Dorofeev, A. E., Shomali, N., Chartrand, M. S., Pathak, Y., Hassanzadeh, A., Baradaran, B., Ahmadi, M., Saeedi, H., Tahmasebi, S., & Jarahian, M. (2021). Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients. *Stem Cell Research & Therapy*, *12*(1), 465. https://doi.org/10.1186/s13287-021-02420-8

Mitra, A., Barua, A., Huang, L., Ganguly, S., Feng, Q., & He, B. (2023). From bench to bedside: The history and progress of CAR T cell therapy. *Frontiers in Immunology*, *14*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1188049

Safarzadeh Kozani, P., Safarzadeh Kozani, P., & O'Connor, R. S. (2021). In Like a Lamb; Out Like a Lion: Marching CAR T Cells Toward Enhanced Efficacy in B-ALL. *Molecular Cancer Therapeutics*, *20*(7), 1223–1233. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-1089

Smith, L., & Venella, K. (2017). Cytokine Release Syndrome: Inpatient Care for Side Effects of CAR T-Cell Therapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *21*(2 Suppl), 29–34. https://doi.org/10.1188/17.CJON.S2.29-34

Szenes, V., & Curran, K. J. (2019). Utilization of CAR T Cell Therapy in Pediatric Patients. *Seminars in Oncology Nursing*, *35*(5), N.PAG-N.PAG. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.008

Xin, T., Cheng, L., Zhou, C., Zhao, Y., Hu, Z., & Wu, X. (2022). In-Vivo Induced CAR-T Cell for the Potential Breakthrough to Overcome the Barriers of Current CAR-T Cell Therapy. *Frontiers in Oncology*, *12*, 809754. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.809754

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., … Kröger, N. (2020). 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). *Haematologica*, *105*(2), 297–316. https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781

SITOGRAFIA

AIFA - Approva la rimborsabilità di una nuova terapia CAR-T. (s.d.-a*). Recuperato da https://www.aifa.gov.it/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-di-una-nuova-terapia-car-t*

AIFA – Le terapie geniche. Recuperato da https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Terapie_CAR-T.pdf

IOV – Linfomi. Recuperato da https://www.ioveneto.it/pathology/linfoma/

ISS – Leucemia. Recuperato da - https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/l/leucemia?highlight=WyJsZXVjZW1pYSJd

ALLEGATI

TAVOLE SINOTTICHE

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
CAR T-Cell Therapy: Pediatric Patients With Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Callahan, C., Baniewicz, D., & Ely, B. (2017). Clinical Journal of Oncology Nursing, 21(2 Suppl), 22–28. https://doi.org/10.1188/17.CJON.S2.22-28	Descrivere un'esperienza ospedaliera nella somministrazione della terapia CAR-T e discutere il percorso di cura previsto per i pazienti pediatrici.	Utilizzo di un'esperienza clinica e presentazione dei dati ottenuti.	59 pazienti.	Dalla somministrazione della terapia CAR-T nei 59 pazienti dell'istituto, il 93% ha avuto una completa risposta al giorno 28 e il tasso di sopravvivenza a 12 mesi - senza ricadute - si attesa attorno al 55%. Gli autori ritengo necessario un approccio multidisciplinare qualificato per supportare la famiglia e le esigenze dei pazienti durante screening, trattamento e follow-up.	Il numero di popolazione è ridotto, dunque, sarebbe auspicabile eseguire le stesse indagini con un numero più cospicuo.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
CAR T-Cell Therapy: Pediatric Patients With Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Callahan, C., Baniewicz, D., & Ely, B. (2017). Clinical Journal of Oncology Nursing, 21(2 Suppl), 22–28. https://doi.org/10.1188/17.CJON.S2.22-28	Descrivere un'esperienza ospedaliera nella somministrazione della terapia CAR-T e discutere il percorso di cura previsto per i pazienti pediatrici.	Utilizzo di un'esperienza clinica e presentazione dei dati ottenuti.	59 pazienti.	Dalla somministrazione della terapia CAR-T nei 59 pazienti dell'istituto, il 93% ha avuto una completa risposta al giorno 28 e il tasso di sopravvivenza a 12 mesi - senza ricadute - si attesa attorno al 55%. Gli autori ritengo necessario un approccio multidisciplinare qualificato per supportare la famiglia e le esigenze dei pazienti durante screening, trattamento e follow-up.	Il numero di popolazione è ridotto, dunque, sarebbe auspicabile eseguire le stesse indagini con un numero più cospicuo.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
CAR T-Cell Therapy: Update on the State of the Science. Lamprecht, M., & Dansereau, C. (2019). Clinical Journal of Oncology Nursing,23(2),6–12. https://doi.org/10.1188/19.CJON.S1.6-12	Fornire informazioni inerenti allo stato attuale della scienza in relazione ai prodotti *CAR T-cell* disponibili in commercio esaminando l'evoluzione della "scienza CAR-T".	Revisione letteratura scientifica.	/	Panoramica delle indicazioni e implicazioni infermieristiche e fisiopatologia degli agenti CAR T-cell disponibili attualmente.	Il testo propone una spiegazione accurata di come avvengono la produzione e la somministrazione della terapia con cellule CAR-T.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Interdisciplinary Management of Acute Leukemia Across the Continuum of Care. Kurtin, S. (2019). *Seminars in Oncology Nursing*, *35*(6), 150953. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150953	Descrivere la gestione multidisciplinare della leucemia acuta durante tutto il percorso di cura.	Revisione della letteratura e utilizzo di conoscenze personali da parte dell'autrice.	/	La leucemia acuta richiede requisiti diagnostici complessi che permettono di guidare la scelta del trattamento più adatto. Il coinvolgimento di medici di discipline differenti è necessario per garantire un trattamento sicuro ed efficace, mitigare gli eventi avversi e mantenere o migliorare la qualità della vita. La comunicazione incentrata sul paziente, il processo decisionale condiviso e la comunicazione interdisciplinare sono parte	Il testo descrivere in maniera dettagliata tutto il percorso di cura soffermandosi a spiegare i potenziali effetti avversi.

				integrante per gli *outcomes* del paziente. Gli infermieri rivestono un ruolo fondamentale sia durante il percorso di terapia, sia per gestire l'esperienza del percorso continuo di cure vissuta dal paziente e dal *caregiver*.	

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Interdisciplinary Management of Chemorefractory NHL Patients Treated with KTE-C19 (Anti-CD19 CAR T Cells) in Phase 1 of the ZUMA-1 Beaupierre, A., Patterson, A. Clinical Study...Academy of Oncology Nurse & Patient Navigators, November 17-20, 2016, Las Vegas, Nevada. *Journal of Oncology Navigation & Survivorship*, *7*(9), 56–56.	Esporre i risultati ottenuti nella valutazione della sicurezza ed efficacia dell'utilizzo di KTE-C19 in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin durante la fase 1 del *trial* ZUMA 1.	Valutazione dei dati ottenuti in seguito alla somministrazione di KTE-C19.	7 pazienti.	KTE-C19 può far insorgere per lungo tempo la sindrome da rilascio di citochine (CRS). I pazienti che manifestano neurotossicità e un alto livello di CRS devono essere sottoposti a continui monitoraggi delle condizioni di salute da parte del personale infermieristico, il quale deve sempre, ossia anche prima dell'inizio della terapia e alla fine, educare i pazienti e *caregiver* alla gestione e al riconoscimento delle potenziali reazioni avverse.	Difficoltà a reperire i dati e il testo integrale a cui fa riferimento; perciò, non è possibile verificare nel dettaglio come è stato eseguito il presente studio.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Chimeric Antigen Receptor T-Cell Emergencies: Inpatient Administration, Assessment, and Management. Jackson, S., & Wheatley, T. (2021). *Seminars in Oncology Nursing*, 37(2), N.PAG-N.PAG. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151134	Descrivere come viene gestita l'ospedalizzazione, la presa in carico e la valutazione degli effetti avversi nei pazienti sottoposti a terapia con cellule CAR-T.	Utilizzo di un *case study.*	Un singolo paziente.	La sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità sono i due principali effetti avversi che si verificano nei pazienti sottoposti a immunoterapia con cellule CAR-T. Il riconoscimento e l'identificazione precoce possono aiutare gli infermieri a selezionare interventi basati sull'evidenza scientifica per gestire e limitare gli effetti collaterali potenzialmente fatali.	È utile avvalersi di un *case study* per redigere l'articolo in modo da comprendere l'aspetto descritto nella teoria e realmente messo in pratica. A livello strutturale, il testo presenta richiami al *case study* durante lo sviluppo, così facendo non si crea una linea continua del caso preso in esame.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Treatment and Management Updates. Gregory, S. (2019). *Seminars in Oncology Nursing*, *35*(6), 150951. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150951	Descrivere le nuove terapie per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta negli adulti e discutere le implicazioni infermieristiche per queste nuove terapie.	Revisione di letteratura, consultazione di *web site* e utilizzo di bugiardini.	/	Il personale infermieristico deve continuamente aggiornarsi in merito agli effetti collaterali delle nuove terapie immunologiche per poter essere sempre competente negli interventi da erogare.	Vengono descritti dettagliatamente la procedura e i relativi effetti collaterali che il personale infermieristico deve saper riconoscere e trattare. Non viene spiegata, bensì solo citata, la necessità di educare i *caregivers*. Al fine di rendere più completo l'articolo, sarebbe preferibile approfondire come tale educazione deve essere impartita.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
CAR T-Cell Therapy: What to Expect. Goodman, A. (2017). *Oncology Nurse-APN/PA*, *10*(4), 13–19.	Definire quanto si conosce in merito alla terapia con cellule CAR-T e il ruolo degli infermieri nella presa a carico dei pazienti trattati con questa nuova terapia.	Revisione di letteratura e utilizzo di un'intervista fatta ad un esperto del settore.	/	I maggiori effetti avversi che si possono verificare sono la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la neurotossicità. Esiste una scala di valutazione del grado di CRS che permette di valutare e capire quali sono le modalità di gestione e intervento che l'infermiere deve attuare. Per il rischio di neurotossicità, si ritiene fondamentale una valutazione neurologica di base prima dell'inizio della terapia. L'infermiere deve continuamente monitorare il paziente ed eseguire esami di laboratorio di controllo durante tutto il periodo di alto rischio di tossicità.	Limitati i riferimenti bibliografici e l'utilizzo di dati e informazioni da altri studi.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Tisagenlecleucel Therapy: Nursing Considerations for the Outpatient Setting. Cunningham, K., DiFilippo, H., Henes, K., Irwin, L. L., Napier, E., & Weber, E. (2021). *Seminars in Oncology Nursing*, *37*(4), N.PAG-N.PAG. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151178	Fornire una guida per gli infermieri di oncologia che assistono alla somministrazione di Tisagenlecleucel nei pazienti degenti nei loro reparti.	Utilizzo di esperienze professionali dei redattori dell'articolo.	/	Gli infermieri assumono un ruolo vitale nel successo e nella gestione di pazienti coinvolti sia nella terapia con Tisagenlecleucel che nelle altre terapie con CAR-T. Gli autori ritengono che gli infermieri debbano essere istruiti a fondo nella gestione degli eventi avversi ed essere in grado di comunicare efficacemente con tutto il gruppo multidisciplinare coinvolto.	Il testo descrive in modo chiaro tutti i passaggi che devono effettuare gli infermieri prima, durante e dopo la somministrazione di Tisagenlecleucel mettendo in risalto la necessità di utilizzare un approccio multidisciplinare.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Learn the Nursing Considerations for Cytokine Release Syndrome. Grier, M. (2017). *ONS Voice*, *32*(11), 46–47.	Conoscere le riflessioni effettuate dal personale infermieristico che lavora a stretto contatto con pazienti che manifestano la sindrome da rilascio di citochine post-infusione di terapia con cellule CAR-T.	Revisione di letteratura.	/	Il più frequente effetto tossico che si verifica in seguito alla terapia con cellule CAR-T è la sindrome da rilascio di citochine (CRS) che provoca una risposta infiammatoria sistemica con potenziale danno d'organo e tossicità neurologica. Il danno che si crea nei sistemi d'organo colpiti viene utilizzato per definire il grado di tossicità e aiutare a capire come gestirlo.	Il testo descrive in modo dettagliato quali sono i segni e sintomi che si possono verificare e in maniera chiara esplica esaustivamente come intervenire per gestirli.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Nursing Considerations for Adverse Events From CAR T-Cell Therapy. Becze, E. (2017). *ONS Voice*, *32*(5), 32–33.	Descrivere le modalità di intervento che gli infermieri del reparto di oncologia devono attuare con i degenti che manifestano moderate o severe tossicità in seguito alla somministrazione di terapia a cellule CAR-T.	Revisione di letteratura.	/	I principali effetti avversi che si verificano in seguito al trattamento con cellule CAR-T sono la sindrome da rilascio di citochine (CRS), la sindrome da lisi tumorale, l'encefalopatia e la malattia acuta da rigetto. Nel caso della CRS, il trattamento *gold* è dato dal controllo dei sintomi e, solo in alcuni casi, da terapia farmacologica. Per l'enecefalopatia, solitamente non vengono consigliati interventi, in quanto può regredire da sola; solo in casi ad elevato rischio di convulsioni è indicata una terapia farmacologica. Per la sindrome da lisi tumorale, si consiglia la terapia farmacologica e il controllo giornaliero degli elettroliti ed acido urico. Infine, per gestire la malattia acuta da rigetto, viene sconsigliato l'uso di corticosteroidi.	Vengono esposti tutti i principali effetti avversi e la loro gestione, sebbene, nel caso della malattia acuta da rigetto, non venga illustrata la modalità di intervento, in realtà utile da conoscere.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
In Like a Lamb; Out Like a Lion: Marching CAR T Cells Toward Enhanced Efficacy in B-ALL. Safarzadeh Kozani, P., Safarzadeh Kozani, P., & O'Connor, R. S. (2021). *Molecular Cancer Therapeutics,* 20(7), 1223–1233. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-1089	Descrivere nel dettaglio la struttura delle cellule CAR-T con un focus sulla biotecnologia attuale.	Revisione di letteratura e raccolta dati da *trials* clinici.	/	Viene descritto in modo specifico la struttura delle CAR-T con tutte le sue sfaccettature, raggiungendo l'obiettivo iniziale. Vengono altresì discusse le opportunità e le sfide nel prendere di mira altri antigeni associati alle cellule B nelle ALL.	Articolo utile al fine della comprensione strutturale della produzione delle cellule CAR-T e antigeni correlati. Vengono descritti superficialmente gli effetti collaterali della terapia e talvolta risulta molto prolisso.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Utilization of CAR T Cell Therapy in Pediatric Patients. Szenes, V., & Curran, K. J. (2019). *Seminars in Oncology Nursing*, *35*(5), N.PAG-N.PAG. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.008	Fornire una panoramica inerente alla terapia con cellule CAR-T nei pazienti pediatrici con tumore maligno refrattario o recidivante e le associate complicanze.	Revisione di letteratura di articoli e *trial* clinici reperiti nelle banche dati scientifiche e ricerca semplice di articoli scientifici da magazine.	/	Gli autori ritengono che la chiave per il successo dell'applicazione di una terapia immunologica a cellule CAR-T sia data da quattro punti principali ovvero l'identificazione dei pazienti con tumore maligno idonei all'immunoterapia, il corretto coordinamento per la raccolta delle cellule T, l'infusione sicura delle cellule CAR-T e la gestione/prevenzione della tossicità dell'infusione da parte del personale infermieristico.	Articolo di natura discorsiva, chiaro da comprendere.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients. Marofi, F., Rahman, H. S., Al-Obaidi, Z. M. J., Jalil, A. T., Abdelbasset, W. K., Suksatan, W., Dorofeev, A. E., Shomali, N., Chartrand, M. S., Pathak, Y., Hassanzadeh, A., Baradaran, B., Ahmadi, M., Saeedi, H., Tahmasebi, S., & Jarahian, M. (2021). *Stem Cell Research & Therapy*, *12*(1),465. https://doi.org/10.1186/s13287-021-02420-8	Discutere e spiegare i progressi delle più recenti terapie basate sulle cellule CAR-T.	Revisione di letteratura, utilizzo di dati da *trial* clinici e preclinici.	/	La scoperta degli antigeni bersaglio predisposti e potenziali della leucemia mieloide acuta e l'attuazione delle varie strategie per migliorare la sicurezza e l'efficacia delle cellule CAR T possono portare a una svolta nella terapia con cellule CAR T per la leucemia mieloide acuta.	Vengono descritti tutti i tipi di approccio per arrivare a parlare nello specifico della terapia con CAR-T e i differenti tipi di antigene, tuttavia, in alcune parti del testo, le affermazioni non vengono supportate da dati con numeri precisi.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
A Body of Evidence Helps Nurses Manage CAR T-Cell Therapy Toxicities. Becze, E. (2021). *ONS Voice*, *36*(9), 26–27.	Fornire una panoramica rispetto alle informazioni presenti nell'attuale letteratura in merito alla gestione dei pazienti che ricevono la terapia a cellule CAR-T.	Revisione di letteratura.	/	Le cellule CAR-T, quando infuse, iniziano a sortire effetto velocemente. Dato che la morte delle cellule del cancro è altrettanto rapida, i pazienti possono manifestare diversi effetti tossici, quali la sindrome da lisi tumorale (per cui è indicato somministrare allopurinolo o sottoporre il paziente a emodialisi), la sindrome da rilascio di citochine (per cui la gestione cambia in base al grado di severità riscontrato) o la sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunoeffettrici (per cui si monitorano gli effetti che provoca e solo in rare occasioni si consiglia la somministrazione di corticosteroidi in quanto interferiscono con l'azione delle cellule CAR-T). Si sottolinea l'importanza del monitoraggio continuo di questi pazienti da parte del personale infermieristico che deve essere costantemente formato.	La struttura del testo permette una chiara e rapida comprensione degli effetti avversi e la loro relativa gestione.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Cytokine Release Syndrome: Inpatient Care for Side Effects of CAR T-Cell Therapy. Smith, L. T. (2017). Number 2 / April 2017, 21(2), 29–34. https://doi.org/10.1188/17.CJON.S2.29-34	Presentare i comuni effetti, trattamenti e sfide che comportano la cura di pazienti ricoverati in seguito alla somministrazione della terapia a cellule CAR-T.	Utilizzo di un *case study* e revisione di letteratura.	Un paziente per il *case study.*	Gli effetti collaterali possono manifestarsi con un grado che va da lieve a severo. Le principali complicanze sono date dalla sindrome di lisi tumorale, dalla sindrome da rilascio di citochine e dalla malattia acuta da rigetto. I principali incaricati del riconoscimento di tali complicanze sono gli infermieri, i quali devono saper attuare tempestivamente le strategie migliori per il superamento delle fasi più critiche del percorso di terapia di questi pazienti.	Non vengono sempre espressi i numeri precisi di pazienti coinvolti, talvolta vengono utilizzate espressioni come "diversi" non permettendo di capire la quantità di popolazione effettivamente coinvolta.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
Psychological and Financial Distress Management in Adults With Acute Leukemia. Albrecht, T. A., & Bryant, A. L. (2019). *Seminars in Oncology Nursing*, *35*(6), 150952. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150952	Eseguire una revisione di letteratura e riassumere il *distress* psicologico e finanziario che pazienti adulti con leucemia acuta manifestano, fornendo metodi *evidence-based* che gli infermieri possono utilizzare per alleviare tale esperienza negativa.	Revisione di letteratura scientifica oncologica e di cure palliative pubblicata *online*.	/	Le evidenze attuali supportano l'efficacia degli interventi psicosociali per migliorare il benessere psicologico e ridurre il disagio per gli adulti sottoposti a trattamenti per la leucemia.	Gli stessi autori ritengono utile ampliare lo studio al di fuori della sola popolazione con leucemia acuta, in modo da poter applicare la stessa gestione in più patologie.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
In-Vivo Induced CAR-T Cell for the Potential Breakthrough to Overcome the Barriers of Current CAR-T Cell Therapy. Xin, T., Cheng, L., Zhou, C., Zhao, Y., Hu, Z., & Wu, X. (2022). *Frontiers in Oncology, 12, 809754.* https://doi.org/10.3389/fonc.2022.809754	Fornire una rassegna delle strutture CAR, degli strumenti di *gene-editing* e delle tecniche di somministrazione genica applicate all'immunoterapia per contribuire alla progettazione e allo sviluppo di nuove cellule CAR-T indotte *in vivo.*	Revisione di letteratura.	/	Nell'ultimo decennio sono stati raggiunti enormi risultati nella terapia cellulare CAR-T e cinque prodotti a base di cellule CAR-T sono disponibili. Tuttavia, l'attuale terapia cellulare CAR-T presenta alcune barriere che devono essere superate, come la tossicità di CRS, ICANS e procedure di produzione costose e complesse. Si prevede che le cellule CAR-T indotte *in vivo* sostituiranno l'attuale terapia cellulare CAR-T e diventeranno la terapia immunologica standard per i tumori.	In alcuni grafici vengono presi in considerazioni dati di soli *trial* clinici americani creando così un limite nell'analisi globale dei dati anche al di fuori dello stato americano.

ARTICOLO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	POPOLAZIONE	RISULTATI	FORZA E LIMITI
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). 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., … Yakoub-Agha, I. (2022). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *33*(3), 259–275. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003	Redigere raccomandazioni di *best practice* basate sulla letteratura attuale, per supportare gli operatori sanitari nell'erogazione di cure coerenti e di alta qualità nel campo della somministrazione di terapie a cellule CAR-T.	Revisione di letteratura.	/	Redazione di raccomandazioni che coprono tutti gli aspetti della cura dei pazienti CAR-T e della gestione della catena di approvvigionamento, dalla selezione dei pazienti al *follow-up* a lungo termine, alla sorveglianza della sicurezza post-autorizzazione e agli aspetti normativi vigenti.	Non si evidenziano limiti, il testo risulta essere chiaro e di facile lettura sono anche gli algoritmi allegati.