

XIX Congresso della Società GITMO

RIUNIONE NAZIONALE GITMO

TORINO, CENTRO CONGRESSI LINGOTTO, 5 - 6 MAGGIO 2025

**PREDITTORI CLINICI DI TOSSICITÀ NEUROLOGICA IN
PAZIENTI EMATOLOGICI SOTTOPOSTI A TERAPIA CON
CELLULE CAR-T: UNA REVISIONE SISTEMATICA**

Chiara Giacon

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

CONFLITTO DI INTERESSI

- Questa presentazione fornisce i risultati di uno studio metodologico di ricerca.
- Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.
- Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento specifico da enti finanziatori del settore pubblico, commerciale o non profit.

GRUPPO DI LAVORO

Silvia BELLONI¹, Daniele GIRARDI², Gianluca CONTE³, Arianna MAGON³, Rosario CARUSO^{3,4}, Cristina ARRIGONI¹

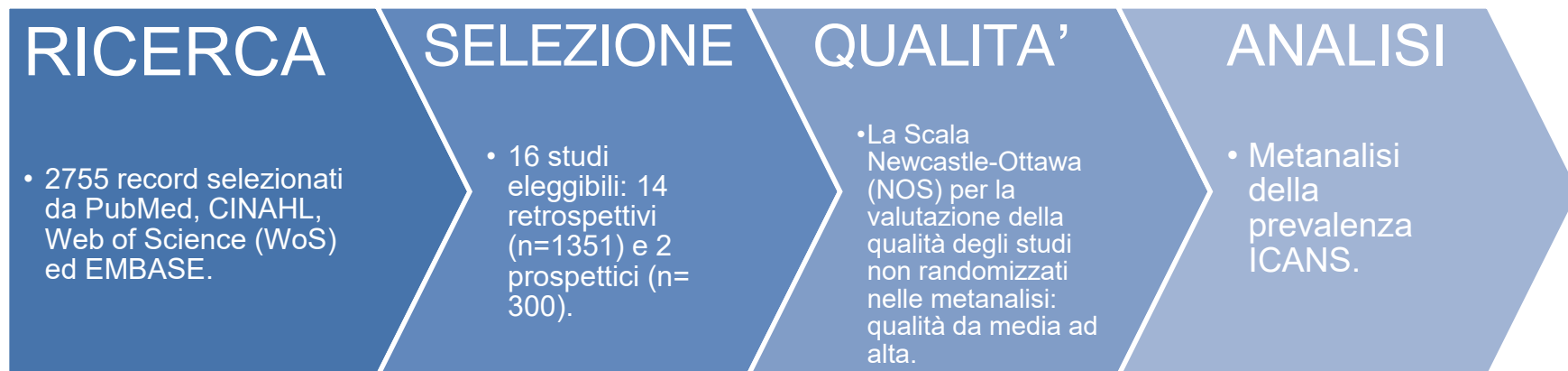
1. Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, Section of Hygiene, University of Pavia, Pavia – Italy.
2. IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan – Italy.
3. Health Professions Research and Development Unit, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milan – Italy.
4. Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan – Italy.

BACKGROUND

- La terapia CAR-T è associata a **tossicità potenzialmente letali**, di cui l'ICANS è la più pericolosa e imprevedibile.
- La fisiopatologia dell'ICANS include un **aumento dei livelli di citochine nel liquido cerebrospinale** e la **rottura della barriera ematoencefalica**.
- L'insorgenza media dell'ICANS è di **$6,4 \pm 3,2$ giorni** dopo l'infusione di cellule T, con una durata media di **$8,3 \pm 10,5$ giorni**.
- La presentazione clinica include un'ampia gamma di segni e sintomi neurologici, tra cui l'**afasia** è la più frequentemente segnalata.

RAZIONALE E METODI

- La **variabilità** nella presentazione clinica e la **rapida insorgenza** di neurotossicità grave evidenziano la necessità critica di un'**identificazione precoce** dei pazienti a rischio.
- Una **revisione sistematica** dei fattori predittivi clinici di ICANS negli adulti è stata condotta nel maggio 2024 (Prospero: CRD42024542241).



RISULTATI – FATTORI DI RISCHIO

SI

Risultati concordanti con
almeno due studi



- **Tipologia di prodotti** a base di cellule T infuse (CAR con CD28).
- Esposizione a **piperacillina/tazobactam, meropenem o imipenem**.
- Parametri metabolici tumorali e progressione: blasti midollari $\geq 5\%$, elevato volume tumorale metabolico (**MTV**), elevato valore massimo di assorbimento standardizzato (**SUV**) con FDG-PET/TC.
- Bassi livelli di **EGF** e **albumina** (< 35 g/L).
- Elevati livelli di **fibrinogeno** (> 403 mg/dL).
- Elevati livelli di proteina C-reattiva (**PCR**) (≥ 4 mg/dL).
- Elevati livelli di **citochine proinfiammatorie** (IL6, IL10, IL15 e ANG2/ANG1) e catena leggera dei neurofilamenti (**NfL**) (> 58 pg/mL).
- Sindrome da rilascio di citochine (**CRS**) con febbre come primo segno.

NO

- Bridge Therapy
- Conta leucocitaria o conta assoluta dei neutrofili.
- Bassa conta piastrinica ($\leq 50.000/\mu\text{l}$).
- Elevati livelli di LDH.
- Pregressi disturbi neurologici e psichiatrici.
- Performance status.
- Tipo e sottotipo di linfoma.

RISULTATI – FATTORI DI RISCHIO

SI

Risultati concordanti con un
unico studio



- Tocilizumab e numero di dosi.
- Ipofosfatemia.

NO

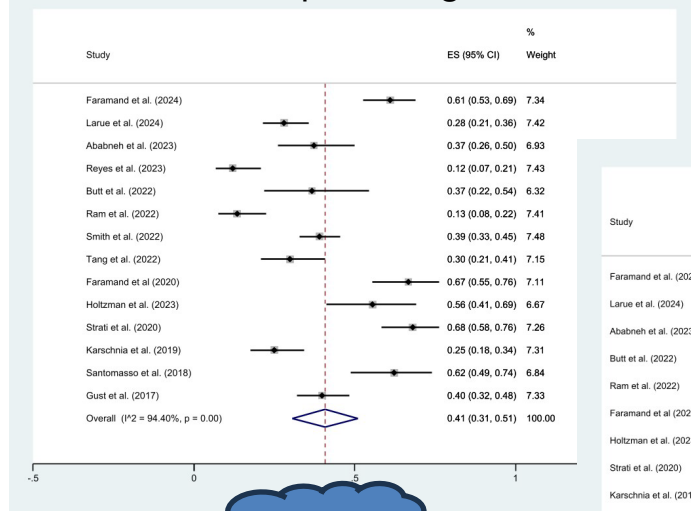
- Anamnesi di malattia vascolare o demenza.
- Precedenti trattamenti oncologici.
- Sesso.
- Etnia.
- Livelli di noradrenalina.
- Indici di funzionalità renale ed elettroliti.
- Glicolisi lesionale totale elevata (TLG).

Risultati delle analisi di regressione degli studi primari

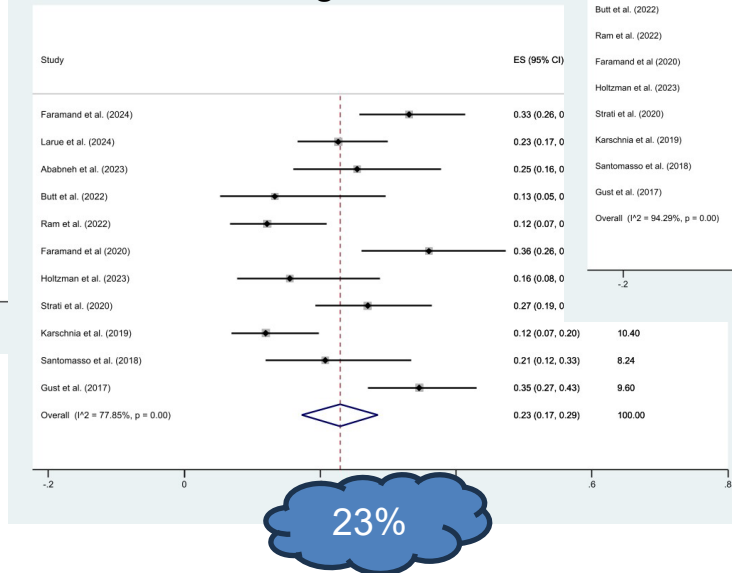
	Univariate logistic regression	Multivariate logistic regression	Sample	Study design
Sociodemographic variables				
<i>Age</i>				
Faramand et. al 2024		OR=1.02 (0.99-1.05); p=0.23	n= 136	Prospective
Rubin et. al 2020	OR=1.05 (1.01-1.09); p<0.001		n= 204	Prospective
<i>Sex</i>				
Rubin et. al 2020	OR=1.06 (0.47-2.38); p=0.88	/	n= 204	Prospective
Hematological parameters				
<i>High fibrinogen</i>				
Holtzman et. al 2021	OR=2.68 (1.36-6.33); p=0.01	/	n= 45	Retrospective
Holtzman et. al 2021	OR=3.27 (1.60-8.27); p<0.001	/	n= 45	Retrospective
Therapeutic aspects				
<i>No. of doses of Tocilizumab</i>				
Rubin et. al 2020	OR=5.42 (2.42-12.13); p<0.001	/	n= 204	Prospective
<i>CAR with CD28 domain</i>				
Larue et. al 2024	OR= 9.7 (2.18 to 43.13); p=0.003	OR= 9.77 (1.99-47.91); p= 0.005	n= 150	Retrospective
<i>Bridging therapy</i>				
Faramand et. al 2024	/	OR=1.47 (0.62-3.56); p=0.38	n= 136	Prospective
Blood chemistry and biomarkers				
<i>C-reactive protein ≥4 mg/dL</i>				
Faramand et. al 2024	OR=1.4 (1.2-1.6); p<0.05	OR=1.3 (1.0-1.6); p<0.05	n= 136	Prospective
<i>Ferritin ≥400 ng/mL</i>				
Faramand et. al 2024	OR=1.3 (1.1-1.6); p<0.05	OR=1.2 (0.89-1.52); p=0.28	n= 136	Prospective
Larue et. al 2024	OR= 2.72 (1.08-6.87); p=0.034	OR= 2.23 (0.71-6.99); p= 0.171	n= 150	Retrospective
<i>Low albumin <35 g/L</i>				
Larue et. al 2024	OR= 3.36 (1.27-8.88); p= 0.014	OR= 1.42 (0.37-5.52); p= 0.610	n= 150	Retrospective
<i>Neurofilament light chain >58 pg/mL</i>				
Laure et. al 2024	OR= 4.01 (1.54 -10.49); p= 0.005	OR= 3.52 (1-12.4); p= 0.050	n= 150	Retrospective
<i>Hypophosphatemia</i>				
Tang et. al 2022	/	OR= 1.9 (18.9-19.1); p=0.02	n= 77	Retrospective
Metabolic tumors parameters				
<i>Metabolic tumor volume</i>				
Abubroh et. al 2024	OR=4.3; p<0.01	/	n= 59	Retrospective
<i>Standardized uptake value</i>				
Abubroh et. al 2024	OR=12; p<0.01	/	n= 59	Retrospective
Other clinical conditions				
<i>History of vascular disease</i>				
Ram et. al 2022	OR=1.2 (0.78-1.81); p=0.45	/	n= 82	Retrospective
<i>Dementia</i>				
Ram et. al 2022	OR=1.4 (0.81-1.63); p=0.38	/	n= 82	Retrospective
<i>ECOG 2-3</i>				
Faramand et. al 2024		OR= 0.75 (0.29-1.8); p=0.54	n= 136	Prospective
Larue et. al 2024	OR= 5.29 (1.92-14.62); p<0.001	OR= 3.34 (0.83-13.36); p=0.088	n= 150	Retrospective
<i>Fever</i>				
Rubin et. al 2020	OR=3.86 (2.14-6.94); p<0.001	/	n= 204	Prospective
<i>Histologic subtype (aggressive vs indolent)</i>				
Rubin et. al 2020	OR=4.55 (1.46-14.18); p<0.001	/	n= 204	Prospective
<i>Cytokine release syndrome (CRS)</i>				
Rubin et. al 2020	OR=0.65 (0.52-0.81); p<0.001	/	n= 204	Prospective
Santomasso et. al 2018	OR=52.5 (8.66-1027); p<0.001	/	n= 53	Retrospective

Prevalenza complessiva di ICANS in studi retrospettivi

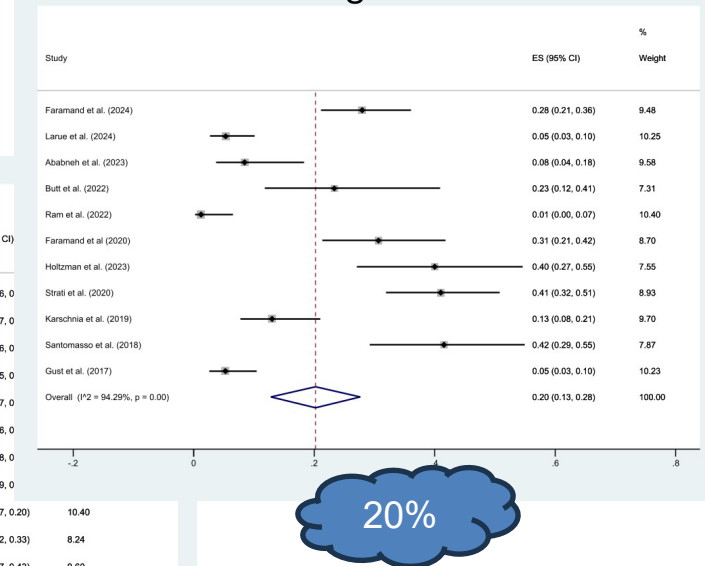
ICANS di qualsiasi grado



ICANS grado 1-2



ICANS grado 3-4



Prevalenza degli studi prospettici per tutti i gradi ICANS: 50%

LIMITI E CONCLUSIONI

- Il numero limitato di studi, la natura retrospettiva della maggior parte di essi, la dimensione limitata del campione e l'elevata discordanza tra i risultati ci hanno impedito di trarre conclusioni certe sui fattori di rischio e sui predittori dell'ICANS.
- Questi risultati sottolineano l'urgente necessità di ulteriori studi prospettici su larga scala per analizzare il potere predittivo di tali fattori nel predire l'ICANS e consentire una sintesi quantitativa per stimare il reale effetto di ciascun fattore sull'esito.

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA INFERMIERISTICA

- Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nel **monitoraggio** post-trattamento per la **diagnosi precoce** e la gestione dell'ICANS, data la loro interazione diretta e continua con il paziente.
- Gli infermieri sono spesso i primi a osservare i sintomi di peggioramento e possono facilitare un **intervento tempestivo** per ridurre il rischio di complicanze gravi.
- Gli infermieri sono essenziali nel correlare i punteggi di rischio del paziente con **interventi terapeutici adeguati** attraverso processi decisionali adattivi.
- Una maggiore **consapevolezza** degli infermieri sui potenziali fattori di rischio per l'ICANS può migliorare la loro vigilanza e l'efficacia nella gestione di questa condizione complessa..