

Terapie cellulari (Car-T) in oncoematologia, quali prospettive?

I Car-T hanno rappresentato una vera e propria rivoluzione scientifica e clinica per la terapia di alcune neoplasie ematologiche. Tra luci e ombre, successi e criticità, si tratta di una tecnologia in grande sviluppo, promettente e con ancora ampi margini di conoscenza e di miglioramento

Livia Tonti

I linfociti T ingegnerizzati con sistemi recettore-antigene chimerici (Chimeric antigen receptor-T, Car-T) hanno rappresentato una vera e propria rivoluzione scientifica e clinica, cambiando il paradigma di trattamento di diverse patologie linfoproliferative a cellule B e offrendo una potenziale cura per pazienti recidivati/refrattari.

Questo tema è stato approfonditamente trattato nell'ambito di una seduta scientifica dal titolo "Terapie cellulari (Car-T) in oncoematologia e nei tumori solidi" tenutasi all'Accademia di Medicina di Torino. Tra i relatori il prof. **Benedetto Bruno**, Professore Ordinario di Ematologia, Direttore SC di Ematologia Universitaria dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino, che ha illustrato a M.D.Medicinae Doctor lo stato dell'arte delle conoscenze su questa tecnologia in ambito oncoematologico.

"Volendo dare una data d'inizio di questa attività clinica - spiega Bruno - possiamo individuarla a circa 11 anni fa, nell'aprile del 2012, quando è stata trattata la prima paziente, Emily Whitehead. Ai tempi era una paziente pediatrica con leucemia linfoblastica acuta che, in seguito al trattamento, sviluppò anche importanti complicanze che furono però trattate opportunamente, permettendo poi di creare la

piattaforma a tutti i protocolli clinici e prodotti commerciali che si utilizzano ancora oggi". A tutt'ora Emily è libera da cancro e, con i genitori, ha fondato l'associazione che porta il suo nome che in tutto il mondo cerca di indirizzare i pazienti alle strutture specialistiche o di offrire raccomandazioni e consigli per quella che è stata l'esperienza anche emotiva della loro famiglia.

► Dal laboratorio al paziente

I pazienti per cui può essere indicata la terapia con Car-T sono coloro che hanno già ricevuto almeno un trattamento per un linfoma o una leucemia linfoblastica o un mieloma, e hanno subito una ricaduta.

La preparazione al trattamento con Car-T prevede una parte clinica e una parte in laboratorio. I linfociti T vengono prelevati dal paziente attraverso una procedura di leucaferesi e vengono inviati a un laboratorio specializzato dove vengono modificati inserendo un costrutto all'interno del DNA che porta all'espressione di "Car", un composto recettore-antigene chimerico (Chimeric Antigen Receptor). Questi laboratori si trovano negli Stati Uniti e per questo occorrono due o tre settimane almeno prima che i linfociti siano disponibili per i pazienti ingegnerizzati.

Quando le Car-T cells vengono infuse nel paziente avviene l'ingaggio della cellula T modificata con la cellula tumo-

rale. In seguito a questo meccanismo di riconoscimento il linfocita T si attiva, comincia a proliferare e vengono rilasciate citochine, effetto dell'attivazione dei T linfociti contro il tumore, ma che possono anche causare effetti collaterali indesiderati importanti; per questo queste cellule vengono infuse in ambiente trapiantologico, in centri in cui queste manifestazioni vengono già trattate in altri tipi di trapianto.

► Perché si parla tanto di Car-T?

I Car-T non sono per tutti, ma hanno particolare successo per alcune patologie ematologiche che esprimono un antigene specifico, come il CD19 su certi tipi di linfoma o il BCMA sul mieloma multiplo.

La **leucemia linfoblastica acuta** è una di queste. Fino a qualche anno fa le possibilità di sopravvivenza libera da eventi in pazienti in età pediatrica che ricadevano per la seconda volta dopo la diagnosi e trattamento con chemioterapia era di circa 2 anni (Reismuller et al, 2013). L'utilizzo dei Car-T ha consentito un netto miglioramento, con una sostanziale porzione di pazienti per cui si osserva una probabile eradicazione della malattia.

Nella *tabella 1* sono riassunti i risultati ottenuti in uno studio di Maude et al. in bambini e adolescenti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivante o refrattaria trattati con Car-T.

Lo stesso discorso può essere traslato ai **linfomi a grandi cellule B**. Dallo studio SCHOLAR-1 sul linfoma non-Hodgkin che ha valutato gli esiti clinici in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (Crump et al, 2017), emerge che il tasso di risposta alla terapia di salvataggio va dal 20 al 30% circa, con tassi di risposta completa tra il 2 e il 15%. Studi realizzati con Car-T suggeriscono, osservando nel tempo i tassi di sopravvivenza totale, che un 40% di questi pazienti possa anche guarire (Locke et al, 2019; Schuster et al, 2019). Una terza patologia che si può indicare come quella che vedrà negli anni futuri sicuramente dei nuovi studi con l'applicazione dei Car-T è il **mieloma multiplo**. Un recente studio di Rodriguez-Otero et al. ha mostrato come il trattamento con Car-T nei pazienti già trattati con multiple linee standard, hanno no-

tevoli miglioramenti, anche se probabilmente, a differenza dei casi sopra citati, non si può ancora parlare di remissione della malattia (tabella 2).

► **Importanti criticità**

Spiega Bruno: "Curare o trattare un 30 - 40% di pazienti che sono recidivati o resistenti alle terapie convenzionali è un grosso successo, però ci sono due aspetti da considerare. Il primo è quello che a livello mondiale, da quell'aprile del 2012, sono stati trattati *solo* 22.000 pazienti. Questo perché **la domanda è molto maggiore rispetto all'offerta**". Questa problematica riguarda il fatto che le aziende che in questo momento hanno la possibilità di produrre i Car-T ne producono molto pochi rispetto alle esigenze dei pazienti. "Quindi - aggiunge Bruno - quando noi definiamo un paziente candidabile per i

Car-T spesso purtroppo non ci arriva perché non è così facile ottenere il cosiddetto slot per riuscire in tempo utile a produrre queste cellule".

La seconda considerazione riguarda gli elevatissimi costi: solo l'infusione dei Car-T e l'ingegnerizzazione richiede 300.000 €, a cui va aggiunta tutta la fase che riguarda il ricovero, il trattamento di complicanze "e -chiosa Bruno- per il nostro sistema sanitario dobbiamo anche considerare la sostenibilità di queste terapie".

► **L'esperienza del Piemonte**

In Piemonte ci sono tre centri dove vengono eseguite le infusioni di Car-T: l'ospedale di Alessandria, quello di Cuneo e la Città della salute di Torino. "Quello che noi cerchiamo di fare - spiega Bruno - è creare un network di clinici, per cercare di valutare una selezione puntuale dei pazienti, in modo che ci sia effettivamente la possibilità di ottenere i massimi risultati. Inoltre stiamo cercando a Torino di mettere in piedi una facility dove si spera nel giro di pochi anni di poter riuscire a produrre Car-T in una struttura accademica per poterla poi offrire ai nostri centri. La parola più importante che penso serva per concludere è **'creare un network'**, che riguarda tutte le figure professionali coinvolte in questi processi, oltre che con i nostri amministratori per far capire l'esigenza di potenziare alcuni progetti di ricerca per ridurre i costi".

TABELLA 1

Sopravvivenza libera da eventi dopo trattamento con Car-T in pazienti con leucemia linfoblastica acuta

Tasso globale di remissione a 3 mesi	81%
Tasso di sopravvivenza libera da eventi	
a 6 mesi	73% (95% intervallo di confidenza [CI], da 60 a 82)
a 12 mesi	50% (95% CI, da 35 a 64)
Sopravvivenza totale	
a 6 mesi	90% (95% CI, da 81 a 95)
a 12 mesi	76% (95% CI, da 63 a 86)

Maude et al, 2018

TABELLA 2

Car-T in pazienti con mieloma multiplo recidivante e refrattario*

	Car-T	Terapia standard
Sopravvivenza mediana libera da progressione	13.3 mesi (hazard ratio per progressione di malattia o decesso: 0.49; p<0.001)	4.4 mesi
Risposta alla terapia	71% (p <0.001)	42%
Risposta completa	39%	5%

Follow-up mediano di 18.6 mesi

*i pazienti avevano precedentemente ricevuto da 2 a 4 regimi di trattamento

Rodriguez-Otero et al, 2023

BIBLIOGRAFIA

- Crump M, et al. *Blood* 2017; 130: 1800-8.
- Locke FL, et al. *Lancet Oncol* 2019; 20: 31-42.
- Maude SL, et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 439-48.
- Reismüller B, et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(5):e200-4.
- Rodriguez-Otero P, et al. *N Engl J Med* 2023; 388: 1002-14.
- Schuster SJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 45-56.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Benedetto Bruno