

Monitoraggio delle complicanze da tossicità nei pazienti sottoposti a CAR-T: studio osservazionale, prospettico

Monitoring of toxicity complications in patients undergoing CAR-T: observational, prospective study

Francesca Palmisano,¹ Roberta Di Matteo,² Chiara Cannici,¹ Martina Milioto,¹ Martina Riccomagno,¹ Rosanna Gaino,¹ Ignazio Favata,¹ Paolo Rivela,¹ Simona Arcidiacono,³ Lorella Gambarini,³ Tatiana Bolgeo,² Antonio Maconi²

¹S.C.D.U. Ematologia e Centro Trapianti, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ²Department of Research, Training and Innovation, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ³SC Direzione Professioni Sanitarie, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy

Key words: CAR-T therapy; toxicity complications; quality of life.

ABSTRACT

Background: L'ambito delle terapie con CAR-T è un campo ancora nuovo e la gestione delle tossicità è nella sua fase iniziale; è necessaria, dunque, una ricerca mirata che affronti le questioni critiche relative agli outcomes dei pazienti. Scopo dello studio è quello di monitorare l'incidenza di complicanze da tossicità dovuta a CAR-T durante il periodo relativo al ricovero ospedaliero.

Metodi: Studio osservazionale, prospettico, monocentrico. Il campione sarà composto da tutti i pazienti di età ≥ 18 anni candidati a trattamento con CAR-T da aprile 2022 ad aprile 2025. Al fine della raccolta dati verranno utilizzate le seguenti scale di valutazione: Numeric Rating Scale for Pain, Scheda Eventi Avversi, Immune Effector Cell-associated Encephalopathy Score, Grading WHO, EuroQol-5D-3L, Hospital Anxiety Scale, Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment, Contentment with Life Assessment Scale.

Conclusioni: L'immunoterapia e le CAR-T hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento di alcune neoplasie maligne, ma possono essere associate a tossicità diverse e non completamente comprese che possono essere fatali se non identificate precocemente e trattate in modo appropriato. La comprensione delle complicanze potrebbero migliorare gli outcomes dei pazienti.

Background: CAR-T therapies are still a new field and toxicity management is in its early stages; targeted research addressing critical issues related to patient outcomes is therefore needed. The study aims to monitor the incidence of toxicity complications due to CAR-T during the period related to hospitalization.

Methods: Observational, prospective, monocentric study. The sample will consist of all patients aged ≥ 18 years who are candidates for treatment with CAR-T from April 2022 to April 2025. The following rating scales will be used for data collection: Numeric Rating Scale for Pain, Adverse Events Sheet, Immune Effector Cell-associated Encephalopathy Score, Grading WHO, EuroQol-5D-3L, Hospital Anxiety Scale, Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment, Contentment with Life Assessment Scale.

Conclusions: Immunotherapy and CAR-T have shown promise in treating some malignancies. Still, they may be associated with different and not fully understood toxicities that can be fatal if not identified early and treated appropriately. Understanding complications could improve patient outcomes.

BACKGROUND

La terapia genica personalizzata con CAR-T (chimeric antigen receptor T cells) rappresenta una terapia innovativa che agisce direttamente sul sistema immunitario del paziente in modo da renderlo capace di riconoscere e distruggere le cellule tumorali (immunoterapie); nello specifico, la strategia si basa sull'ingegnerizzazione genetica dei linfociti T in maniera tale da potenziarli per riconoscere e attaccare cellule dell'organismo anomale.^{1,2}

Le cellule immunitarie (i linfociti T) vengono prelevate da un campione di sangue del paziente (procedura aferetica), modificate geneticamente in laboratorio ("ingegnerizzate") per permettere l'espressione del recettore CAR sulla loro superficie e reinfuse nel paziente stesso per attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia.³ Il CAR è una struttura chimerica, costituita da due molecole diverse: la porzione extracellulare di tipo immunoglobulinico, che riconosce l'antigene, cioè il bersaglio che si vuole aggredire, e la porzione intracellulare costituita da domini co-stimolatori

tipici dei linfociti T, che danno l'input al linfocita di attivarsi contro quel bersaglio e di proliferare quando lo incontrano.⁴ Il legame del CAR con il rispettivo antigene innesca meccanismi che portano alla morte del target neoplastico per necrosi, attraverso il rilascio di enzimi perforanti (perforine e granzimi).⁵ Le terapie con CAR-T attualmente autorizzate in Italia riguardano il trattamento delle seguenti patologie: linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B (DLBCL) (Determina AIFA n. 1264/2019), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica (Determina AIFA n. DG/1643/2019), leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva in pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età (Determina AIFA n. 1264/2019). Si tratta di terapie rivolte a pazienti in fase avanzata di malattia, per le quali le precedenti terapie standard non si sono dimostrate efficaci. La letteratura mostra che le CAR-T hanno permesso di ottenere la remissione completa dalla malattia per circa l'80% dei casi di leucemia linfoblastica acuta e per il 40% dei pazienti con DLBCL.⁶

La produzione e la somministrazione di una terapia CAR-T è complessa e per quanto riguarda l'operatività sul campo ha rimarcato come sia fondamentale la multidisciplinarietà: ematologi, infermieri, biologi, farmacisti, neurologi, infettivologi, cardiologi, anestesisti specializzati nel gestire le complicanze derivate da CAR-T.³

L'utilizzo di terapie con CAR-T è associato al rischio di eventi avversi anche gravi, che possono addirittura richiedere il ricovero in unità di terapia intensiva.³

Le tossicità legate al trattamento con CAR-T sono rappresentate dalla "Sindrome da rilascio di citochine" (CRS), dalla "Sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunitarie" (ICANS), da eventi avversi post-infusione CAR-T quali citopenie, infezioni, ipogammaglobulinemia e la Sindrome da lisi tumorale (TLS),⁷ da considerare nella pratica clinica.^{8,9} È importante sottolineare che i due effetti tossici correlati al trattamento più frequenti e temuti della terapia con cellule CAR-T sono la CRS e l'ICANS. La Sindrome da rilascio di citochine è una risposta infiammatoria sistemica che può presentarsi sotto varie forme partendo da una sindrome prodromica fino ad arrivare a manifestazioni più gravi, che possono mettere il paziente in pericolo di vita.¹⁰ L'incidenza generale della CRS varia dal 30% al 100% e per la CRS di grado 3 o 4 dal 10% al 30% a seconda del tipo di CAR-T impiegate e dalle caratteristiche della malattia.¹¹ Il trattamento per i casi severi consiste nell'infusione di tocilizumab³ e di corticosteroidi in pazienti che non hanno risposto a terapia precedenti.^{7,10} La sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunitarie effettrici è un disordine caratterizzato da un processo patologico che coinvolge il sistema nervoso centrale in seguito a qualsiasi terapia immunitaria che ha come risultato l'attivazione o l'impegno di cellule T endogene o infuse e/o altre cellule effettrici del sistema immunitari.³ La sua incidenza varia dal 12% al 55%.^{11,12}

Gli esiti riportati dal paziente (PRO) rappresentano un metodo per misurare lo stato di salute direttamente dal paziente senza l'interpretazione del medico e hanno dimostrato essere uno strumento affidabile per la valutazione delle tossicità correlate al trattamento.^{13,14} I PRO possono essere utilizzati per valutare il grado dei sintomi, la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e lo stato funzionale del paziente associato all'assistenza sanitaria o al trattamento.¹⁵ Numerosi studi hanno utilizzato i PRO per valutare i sintomi nei pazienti oncologici^{14,16,17} e la tendenza è quella di incorporare anche i pazienti sottoposti a terapia con CAR-T in questa valutazione,¹⁸ ad oggi la letteratura mostra carenti evidenze relative all'utilizzo di PRO in questa popolazione.

L'ambito delle terapie con CAR-T è un campo ancora nuovo e, allo stesso tempo, la gestione delle tossicità è nella sua fase iniziale; per fornire un'assistenza ottimale è necessaria una ricerca mirata che affronti le questioni critiche relative agli outcomes dei pazienti.

La raccolta dei PRO in più momenti nelle prime fasi dopo infusione di cellule CAR-T è importante per valutare l'impatto della terapia sul percorso dei sintomi segnalati dai pazienti nelle fasi acute, riconoscendo il suo potenziale nel migliorare l'assistenza sanitaria attraverso un processo di patient engagement; tuttavia, ad oggi rimane un'esigenza insoddisfatta.

Scopo dello studio è quello di monitorare l'incidenza da tossicità nei pazienti sottoposti a trattamento con CAR-T e misurare i PRO riferiti dai pazienti durante il periodo di ricovero.

OBIETTIVI

L'obiettivo primario dello studio è quello monitorare l'incidenza di complicanze da tossicità dovuta a CAR-T durante il periodo relativo al ricovero ospedaliero.

Come obiettivi secondari si intende:

- Misurare i PRO riferiti dai pazienti
- Valutare il grado di tossicità nei pazienti che presentano complicanze
- Correlare le complicanze riscontrate con le scale di valutazione sotto riportate ed i PRO durante la degenza
- Valutare la durata media della degenza ospedaliera per CAR-T

MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico, monocentrico finalizzato al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria non a fini industriali in accordo al D.M. 17-12-2004 (sperimentazione no-profit).

La popolazione in studio sarà composta da pazienti di età ≥ 18 anni con malattia ematologica a qualsiasi stadio, candidati a trattamento con CAR-T presso l'A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, che abbiano sottoscritto il consenso informato e il modulo per il trattamento dei dati personali. Saranno esclusi pazienti che presentino analfabetismo, incapacità di comprensione della lingua italiana, deterioramento cognitivo rilevante in atto (punteggio Six Item Screener < 4). L'acquisizione del consenso informato dei pazienti avverrà in forma scritta su appositi moduli, previa esauritiva descrizione e condivisione del protocollo di studio.

Saranno raccolti dati demografici (età, sesso) e dati relativi alla storia clinica: diagnosi, data della diagnosi, caratteristiche biologiche/stadiazione, terapie precedenti, refrattarietà a terapie precedenti, terapia bridge, stato della malattia alla reinfusione CAR-T, comorbidità, infezioni presenti/pregresse.

Inoltre verranno raccolti dati relativi al trattamento terapeutico (tipologia CAR-T, data raccolta, numero di cellule raccolte, data di infusione, numero di CAR-T infuse, tipo di chemioterapia linfodepletiva) e dati clinici (Esami ematici, esami culturali, durata del ricovero, eventi avversi e relativo trattamento, eventuale ricovero in terapia intensiva, somministrazione di tocilizumab).

I dati dello studio verranno raccolti attraverso CRF elettroniche attraverso la piattaforma informatizzata online "Electronic Data Capture" (REDCap), attualmente in uso presso il Centro promotore e adeguata alle specificità dello studio.

Al fine della raccolta dati verranno utilizzate le seguenti scale di valutazione:

- Scheda PRIMA (Piano Regionale Integrato Monitoraggio Allertamento): In riferimento al protocollo n. 24113 /A1414B del 21/11/18 Regione Piemonte - Direzione Sanità "Emergenza Intraospedaliera: avvio a regime del PRIMA. Per il nostro studio verrà compilata la scheda PRIMA al fine di valutare periodicamente: stato di coscienza, FR, PAOs, PAOd, SPo2, O2 terapia, FC, TC, diuresi, perdite ematiche.
- Numeric Rating Scale for Pain (NRS). La NRS per il dolore è una misura unidimensionale dell'intensità del dolore negli adulti. La NRS è una versione numerica segmentata della scala analogica visiva (VAS) in cui l'intervistato seleziona un numero intero (da 0 a 10) che riflette meglio l'intensità del proprio dolore. Il formato comune è una barra o linea orizzontale/verticale. La scala numerica è composta da 11 punti: da zero che rappresenta l'estremo «nessun dolore» e 10 che rappresenta l'altro estremo del dolore «peggiore dolore immaginabile». Al paziente viene chiesto di indicare il valore numerico sulla scala segmentata che meglio descrive la propria intensità del dolore.¹⁹
- Scheda eventi avversi durante infusione MOd.Car-TN 08. La gestione delle complicanze da infusione rare deve cercare di garantire che il trattamento sia effettuato salvo rarissimi casi e sempre dopo discussione con il responsabile del programma CAR-T. In questa scheda verranno segnalati eventuali effetti avversi a un'ora dall'infusione CAR-T: nessuna reazione, febbre, brividi, rash cutaneo, orticaria, dispnea, broncospasmo, ipotensione, nausea, angioedema, rinite, congiuntivite, tachicardia, anafilassi; ed eventuale grado di insorgenza.
GRADO 1: terapia di supporto (decisa dal medico) e si continua l'infusione alla stessa velocità
GRADO 2: terapia di supporto (decisa dal medico) e si rallenta la velocità di infusione
GRADO 3: si interrompe l'infusione, trattamento sintomatico (deciso dal medico) si riprende l'infusione a velocità ridotta sino alla risoluzione dei sintomi
GRADO 4: si interrompe l'infusione, trattamento sintomatico (deciso dal medico) si sospende l'infusione
- ICE SCORE, Gli strumenti di valutazione neurologica utilizzati nella pratica clinica includono una versione modificata del CARTOX-10 (CAR T-cell therapy-associated toxicity, chiamata valutazione ICE immune effector cell-associated encephalopathy, University of Texas MD Anderson Cancer Center, 2017). Il grado di tossicità neurologica totale (gradi 1-4) è determinato dal punteggio ICE in combinazione con le alterazioni dello stato di coscienza, la presenza o meno di convulsioni, la presenza o meno di alterazioni motorie e sintomi di pressione intracranica elevata. Il grado ICANS è determinato dall'evento con grado maggiore (ICE score, stato di coscienza, crisi epilettiche, alterazioni motorie, ipertensione endocranica/edema cerebrale) non attribuibile ad altre cause. Un paziente con ICE 0 in presenza di afasia, se risvegliabile è considerato un ICANS 3, se non risvegliabile un ICANS 4. L'ipertensione endocranica può essere valutata tramite neuroimaging (ripetuto, specie se grado 3-4), fundus oculi (papilledema), misurazione della pressione liquorale in posizione supina e sempre dopo neuroimaging. L'emorragia cerebrale, con o senza edema associato, non è considerata un aspetto di neurotossicità e non rientra nel grading ICANS. Per monitorare sintomi più aspecifici (tremore, cefalea, mioclonia, allucinazioni, afasia) non inclusi nell'ICANS va utilizzato il grading CTCAE v 5.0. Essi, tuttavia, possono rappresentare dei red flags per l'instaurarsi di un quadro di vera neurotossicità e vanno monitorati sistematicamente. La ICE SCORE per questo protocollo verrà somministrata ogni otto ore.
- Scala grading WHO. La mucosite rappresenta una complicanza infiammatoria grave a carico delle mucose del cavo oro-faringeo, dell'esofago e del tubo gastro enterico. L'infiammazione del cavo orale si manifesta inizialmente con eritema della mucosa e sensazione di bruciore e successivamente con comparsa di ulcerazioni. Soggettivamente i pazienti lamentano dolore anche molto severo, incapacità ad alimentarsi, bere, deglutire e anche parlare. La World Health Organization (WHO) ha messo a punto alla fine degli anni '70 una scala di valutazione che ad oggi è ancora la più utilizzata a livello mondiale per le sue caratteristiche di semplicità, validità nei molteplici contesti e riproducibilità. È caratterizzata dall'attribuzione di uno score numerico che va da 0 a 4 sulla base di elementi oggettivabili, come il rossore e la presenza di ulcerazioni mucose, ed elementi funzionali (capacità di assumere cibi solidi e liquidi).²⁰
- L'EuroQol-5D (EQ-5D): uno strumento per la misura della qualità della vita. Il questionario indaga 5 dimensioni della vita quotidiana: capacità di movimento, cura della persona, attività abituali, dolore, fastidio o malessere, ansia/depressione. Inoltre, il paziente dovrà indicare su una scala graduata da 0 a 100 il suo grado di salute (0 = peggiore stato di salute immaginabile, 100 = miglior stato di salute immaginabile).²¹
- Scala HAD. La scala HAD (Hospital Anxiety Scale) ha come doppio obiettivo quello di individuare la presenza di disturbi ansiosi e depressivi e di valutarne la gravità. È costituita da 14 domande avendo come doppio obiettivo quello di valutare lo stato ansioso (7 domande) e lo stato depressivo (7 domande). Ogni domanda è valutata da 0 a 4 in funzione della gravità dei sintomi avvertiti. Questa scala non ha come obiettivo quello di individuare gli stati depressivi gravi. Si richiede al paziente di rispondere alle domande sulla base dello stato emotivo avvertito nel corso dell'ultima settimana.²²
- PGSGA. Lo Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA[®]) è una valutazione del paziente relativa a peso, assunzione di alimenti, sintomi, stato funzionale, stato di malattia, stress metabolico ed esame fisico nutrizionale. Il punteggio PG-SGA comprende una prima parte di autovalutazione: Storia del peso, assunzione di cibo, sintomi e attività e funzione. La seconda parte è gestita dall'operatore sanitario che la somministra ed indaga diagnosi, età, stress metabolico, ed esame fisico. Il Global Assessment fornisce il grado di malnutrizione (A = ben nutrito, B = moderatamente malnutrito o sospetta malnutrizione, C = gravemente malnutrito), erogando un punteggio numerico totale e le raccomandazioni del triage nutrizionale.²³
- CLAS. Un questionario utilizzato per misurare il benessere generale e i principali domini della qualità della vita (benessere mentale, fisico, emotivo, sociale e spirituale) nei pazienti in terapia oncologica.²⁴
Le scale di valutazione incluse nello studio verranno così somministrate:
 - SCHEDA PRIMA: I parametri vitali verranno rilevati a 5 minuti dall'infusione, ogni 15 minuti per la prima ora, ogni ora per le successive 4 ore, ogni 4 ore sino a 24 ore dall'infusione, successivamente una volta ogni 8 ore e se le condizioni cliniche lo richiedono.
 - La scala NRS per questo studio verrà applicata 2 volte al giorno, dal giorno del ricovero al giorno della dimissione. Verrà utilizzata la scala NRS presente nella scheda PRIMA
 - Scheda eventi avversi durante infusione MOd.Car-TN 08: compilazione il giorno dell'infusione CAR-T

- ICE SCORE: somministrazione ogni 8 ore dal giorno dell'infusione CAR-T al giorno +14
- Scala grading WHO: la scala WHO verrà somministrata una volta al giorno
- EuroQol-5D (EQ-5D): il questionario verrà somministrato al giorno 0, +7, +14
- Scala HAD: verrà somministrata al giorno 0, giorno +7 e giorno +14
- Scala PG-SGA: verrà somministrata al giorno 0, giorno +7 e giorno +14
- Scala CLAS: verrà somministrata al giorno 0, giorno +7 e giorno +14

ANALISI STATISTICA

Verranno utilizzate metodiche di analisi statistica descrittiva e metodiche di correlazione semplice con i principali parametri clinici disponibili.

Nello specifico, il tipo di strumenti previsti per la raccolta dati si prestano a un'analisi di distribuzioni di frequenza. I dati verranno raccolti e analizzati su REDCap. Successivamente, verranno generate tabelle e grafici con percentuale e distribuzione delle risposte cumulative. Per ogni voce verrà calcolata la frequenza assoluta e la percentuale, utilizzando le sopracitate correlazioni.

I dati saranno analizzati utilizzando tecniche descrittive, tra cui media, mediana, deviazione standard, intervallo, valore minimo e massimo per variabili continue, frequenze assolute e relative per variabili categoriali. La possibile associazione tra le variabili sarà valutata utilizzando test statistici parametrici e non parametrici. Si potrebbe necessitare del T di Student per l'analisi statistica per verificare, in presenza di valori ordinali provenienti da una distribuzione continua, se il valore medio di una distribuzione si discosta significativamente da un certo valore di riferimento.

Le distribuzioni di sopravvivenza saranno stimate utilizzando lo stimatore Limite del prodotto di Kaplan-Meier. Le curve di incidenza cumulativa saranno stimate utilizzando il metodo non parametrico appropriato. Per tutte le statistiche, un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Le analisi saranno condotte con l'ausilio del software SPSS versione 25.

CONCLUSIONI

L'immunoterapia e le CAR-T hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento di alcune neoplasie maligne, ma possono essere associate a tossicità diverse e non completamente comprese che possono essere fatali se non identificate precocemente e trattate in modo appropriato. La comprensione delle complicanze potrebbero migliorare gli outcomes dei pazienti; i risultati dello studio vogliono evidenziare l'importanza della prevenzione e dell'attento monitoraggio da parte del personale infermieristico, al fine di riconoscere in maniera tempestiva eventi avversi gravi.

Il monitoraggio degli esiti segnalati dal paziente (PRO) nella gestione dei pazienti oncologici può, inoltre, migliorare la soddisfazione del paziente e gli esiti del trattamento, inclusa la sopravvivenza e la qualità della vita (QoL). L'uso dei PRO per i pazienti in terapia con è ancora in fase sperimentale; secondo una recente revisione sistematica (Kamal *et al.* 2021) solo tre studi hanno affrontato l'uso dei PRO in questa popolazione di pazienti. Vi è un crescente interesse clinico e di ricerca nell'utilizzo dei PRO durante e dopo la terapia

con cellule CAR T, ma i dati pubblicati rimangono scarsi e sono necessari studi clinici prospettici per migliorare l'uso e l'implementazione dei PRO nella gestione della terapia con cellule CAR T.

Un attento monitoraggio dei PRO durante la terapia e l'acquisizione di dati sulla tossicità acuta, consentirebbero interventi precoci per ridurre al minimo il carico dei sintomi e forse prevenire lo sviluppo o la progressione a gradi di tossicità più elevati.

I risultati attesi si riferiscono alla promozione di una scienza che dia sempre più concretezza alla prospettiva del paziente, portando le esperienze delle persone nella ricerca scientifica e nello sviluppo dei sistemi sanitari attraverso il patient engagement.

I nostri risultati potrebbero fornire un supporto per comprendere meglio il ruolo dei PRO nella terapia cellulare CAR T, ma anche per identificare i migliori strumenti PRO utilizzabili in diverse popolazioni di pazienti e per incorporare i PRO nella terapia le linee guida per la gestione della terapia cellulare CAR T.

Correspondence: Tatiana Bolgeo.

E-mail: tbolgeo@ospedale.al.it. Tel. 0131-206309.

Authors' contributions: FP, RDM, TB and AM: Substantial contributions to the conception, design of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting of the work and revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be published, agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. CC, MM, MR, RG, IF, PR: Substantial contributions to the design of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting of the work and revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be published, agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. SA and LG: Interpretation of data for the work, drafting of the work and revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be published, agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interest.

Funding: None.

Availability of data and materials: All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Received for publication: 9 June 2022.

Accepted for publication: 6 July 2022.

Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.

©Copyright: the Author(s), 2022

Licensee PAGEPress, Italy

Working Paper of Public Health 2022; 10:9543

doi:10.4081/wpph.2022.9543

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

BIBLIOGRAFIA

1. Culver KW, Anderson WF, Blaese RM. Lymphocyte gene therapy. *Hum Gene Ther.* 1991;2:107-9.
2. Naam R. "More than human". *The New York Times* [Internet]. 2005; Available at: <https://www.nytimes.com/2005/07/03/books/chapters/more-than-human.html>
3. Orlando L, Nepoti G. [Le terapie cellulari CAR-T. Competenza infermieristica, assistenza infermieristica, responsabilità multidisciplinare, terapie geniche. Bononia University Press, Bologna, Italy; 2021.] [article in Italian]
4. Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, *et al.* Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6470706/>
5. Wilkins O, Keeler AM, Flotte TR. CAR T-cell therapy: progress and prospects. *Hum Gene Ther Methods.* 2017;28:61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5429042/>
6. Al-Mansour M, Al-Foheidi M, Ibrahim E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2020;13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7416618/>
7. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood.* 2016;127:3321-30.
8. Perales MA, Kebriaei P, Kean LS, Sadelain M. Building a safer and faster CAR: seatbelts, airbags, and CRISPR. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:27-31. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879117307760>
9. Yáñez L, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. CAR T cell toxicity: current management and future directions. *HemaSphere.* 2019;3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6746032/>
10. Anderson K, Latchford T. Associated toxicities: assessment and management related to CAR T-cell therapy. 2019;13-9. Available at: <https://cjon.ons.org/cjon/23/2/supplement/associated-toxicities-assessment-and-management-related-car-t-cell-therapy>
11. Rubin DB, Danish HH, Ali AB, *et al.* Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Brain.* 2019;142:1334-48.
12. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, *et al.* 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.* 2020;297-316. Available at: <https://haematologica.org/article/view/9515>
13. Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;3:19-25. Available at: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.222>
14. Pidala J, Kurland B, Chai X, *et al.* Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood.* 2011;117:4651-7. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649712045219X>
15. Basch E. New frontiers in patient-reported outcomes: adverse event reporting, comparative effectiveness, and quality assessment. *Annu Rev Med.* 2014;65:307-17.
16. Jensen RE, Potosky AL, Moinpour CM, *et al.* United States population-based estimates of patient-reported outcomes measurement information system symptom and functional status reference values for individuals with cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:1913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5466008/>
17. Malhotra J, Jabbour SK. Patient-related outcomes with the use of checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7:S138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5943224/>
18. Chakraborty R, Sidana S, Shah GL, *et al.* Patient-reported outcomes with chimeric antigen receptor T cell therapy: challenges and opportunities. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:e155-62. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879118307584>
19. Huskisson EC. Measurement of pain. *The Lancet.* 1974;304:1127-31. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(74\)90884-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(74)90884-8/fulltext)
20. Attinà G, Romano A, Maurizi P, *et al.* Management of oral mucositis in children with malignant solid tumors. *Front Oncol.* 2021;11. Available at <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2021.599243>
21. Balestroni G, Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace.* 2012;78:155-9.
22. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70.
23. Ottery FD, Isenring E, Kasenic S, *et al.* Patient-generated subjective global assessment. 2015; Available at: <https://hbo-kennisbank.nl/details/hanzepure:oai:research.hanze.nl:publicatien%2F0c0b0d3f-ac4c-48c8-85f2-1b029086523d>
24. Priestman TJ, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 1976;1:899-900.