

La pseudoprogressione post CAR-T: amico o nemico?

ILARIA CUTINI¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze.

Pervenuto il 23 settembre 2024. Accettato il 18 ottobre 2024.

Riassunto. Introduzione. La pseudoprogressione è una complicanza riportata dopo il trattamento con cellule T del recettore chimerico dell'antigene (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T) che mima la progressione di malattia; la sua incidenza non è ben stimata. Tale fenomeno è sostenuto da una risposta infiammatoria intensa data dal riconoscimento delle cellule CAR-T contro il linfoma. Interpretare erroneamente la pseudoprogressione potrebbe portare a modifiche non necessarie nel trattamento. **Caso clinico.** Riportiamo il caso di una paziente di 69 anni con linfoma a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) trattata in quarta linea con axicabtagene ciloleucel, che ha mostrato pseudoprogressione in Pet durante i vari time-point dall'infusione. La paziente ha effettuato 2 biopsie escissionali, risultate negative per recidiva. Attualmente la paziente è in remissione completa metabolica a 3 anni dal trattamento. **Conclusioni.** La biopsia è fondamentale per distinguere tra pseudoprogressione e progressione della malattia nei pazienti con DLBCL dopo CAR-T. Tuttavia, può essere complessa se le lesioni sono vicine a organi vitali o grandi vasi, complicando la procedura e aumentando il rischio di complicanze.

Parole chiave. Axicabtagene ciloleucel, CAR-T, linfoma diffuso a grandi cellule B, progressione di malattia, pseudoprogressione.

Pseudoprogression after CAR-T cell therapy: friend or foe?.

Summary. Introduction. Pseudoprogression is a complication observed following CAR-T therapy that can mimic disease progression; however, its incidence is not well defined. This phenomenon is driven by a robust inflammatory response due to the recognition of CAR-T cells targeting the lymphoma. Misinterpreting pseudoprogression as true disease progression could result in unnecessary alterations to the treatment regimen. **Clinical case.** Here, we present a case of a 69-year-old patient with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who received axicabtagene ciloleucel as fourth line therapy and exhibited pseudoprogression on Pet scans at 3 and 9 months after treatment. Two biopsies performed to investigate these findings were negative for lymphoma recurrence. The patient has been in complete metabolic remission for three years following the infusion. **Conclusions.** Biopsy is crucial for distinguishing between pseudoprogression and disease progression in patients with DLBCL after CAR-T therapy. However, obtaining a biopsy may be challenging when lesions are closed to vital organs or major blood vessels, complicating the procedure and increasing the risk of complications.

Key words. Axicabtagene ciloleucel, CAR-T cell therapy, diffuse large B-cell lymphoma, disease progression, pseudoprogression.

Introduzione

Negli ultimi anni, la terapia con axicabtagene ciloleucel (axi-cel)^{1,2} si è consolidata come una valida opzione per i pazienti con linfoma a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) recidivato o refrattario a partire dalla seconda linea di trattamento. Come per altre immunoterapie³, la valutazione della risposta al trattamento con cellule T del recettore chimerico dell'antigene (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T) può essere complicata dal fenomeno della pseudoprogressione, che si manifesta con un aumento delle dimensioni dei linfonodi a causa della risposta infiammatoria innescata dalle cellule CAR-T³. Nel 2016, sono stati introdotti i criteri LYRIC⁴, che integrano la valutazione delle dimensioni linfonodali basata sulla TC con la Pet/TC. I criteri LYRIC hanno anche introdotto la nuova categoria di risposta indeterminata (IR) per considerare il fenomeno della pseudoprogressione. La pseudoprogressione è

difficilmente distinguibile dalla progressione della malattia sulla base dei soli criteri radiologici, senza una conferma biptica o un nuovo esame di imaging.

Caso clinico

Descriviamo qui il caso di una donna di 69 anni, con diagnosi di linfoma follicolare posta nel 2018, che non ha mai necessitato di trattamento attivo. Nel dicembre 2019 trasformazione in linfoma a grandi cellule B (tFL-DLBCL) con doppia espressione di MYC e BCL-2 (FISH: BCL2 traslocato, BCL6 e MYC negativi), stadio Ann Arbor IIIB, non bulky, IPI 2, CNS IPI 2.

La paziente è risultata refrattaria sia alla terapia di prima linea con 6R-CHOP (gennaio-giugno 2020), sia alla terapia di seconda linea con R-DHAOX (settembre 2020), della quale ha ricevuto solo un ciclo a causa di progressione clinica e radiologica. In considerazione della refrattarietà ai due regimi terapeutici, è stata proposta per trattamento con CAR-T. La

paziente presentava massa bulky in sede otturatoria destra (110x110x130 mm) e una linfadenomegalia inguinale destra (38x37 mm). La paziente presentava un ECOG PS di 3; nell'ottica di un recupero dei criteri di rimborsabilità Aifa, la paziente si è sottoposta a due cicli di R-IEV. Al termine della terza linea di trattamento, recuperata l'eleggibilità, si è sottoposta a linfocitoafesi nel gennaio 2021. Come terapia di bridge, ha ricevuto radioterapia (36 Gy) sulla lesione inguinale e otturatoria destra, ottenendo un quadro di malattia stabile (SD) prima della terapia linfodepletiva: la lesione otturatoria misurava 67x32x105 mm, con Pet che mostrava un Deauville score DS4 con una risposta complessiva di non risposta metabolica (SUVmax 5,0, SUVmean epatico 2,8) (figura 1A).

La paziente ha ricevuto l'infusione di axi-cel l'8 marzo 2021. Ha sviluppato una sindrome da rilascio di citochine (CRS) di grado 1, insorta 24 ore dopo l'infusione e risolta in 5 giorni con terapia sintomatica. Non sono stati riportati eventi neurologici (ICE score 10, ICANS 0) né infezioni durante il ricovero.

La rivalutazione a 30 giorni tramite TC total body e Pet-FDG ha mostrato un quadro di pseudoprogressione con una risposta indeterminata di tipo 3 (IR3)⁴, con un incremento dell'uptake nell'area otturatoria destra (SUVmax 7,2, DS 5) e una negativizzazione dell'uptake inguinale destro (SUVmax 2,2, SUVmean epatico 2,2) (figura 1 B). La TC TB ha evidenziato stabilità dimensionale della lesione otturatoria (67x31x105 mm). I valori di espansione linfocitaria, livelli di IL-6 e IL-8, PCR e la ferritinemia sono riportati nella tabella 1. La paziente ha ripetuto una rivalutazione strumentale a 3 mesi dal trattamento, che ha documentato una riduzione delle dimensioni della lesione otturatoria (38x25x93 mm), con la persistenza dell'intensa ipercaptazione Pet dell'area otturato-

ria (SUVmax 7,8, SUVmean epatico 2,2), compatibile con DS5 (figura 1C). Nel sospetto di progressione di malattia, la paziente si è sottoposta a biopsia dell'area otturatoria (luglio 2021), che ha descritto un quadro di flogosi infiammatoria in assenza di processo linfoproliferativo in atto.

La paziente ha proseguito con il follow-up con rivalutazione TC e Pet a 6 e 9 mesi (figura 1 D e 1E). A entrambe le valutazioni la lesione otturatoria ha mostrato un quadro di stabilità dimensionale (38x25x90 mm), mentre la Pet a 9 mesi ha evidenziato un nuovo incremento dell'uptake rispetto alla valutazione a 6 mesi (da SUVmax 3,7 a SUVmax 7,3, SUVmean epatico 3), DS5. Data la possibile progressione metabolica, è stata eseguita una seconda biopsia della lesione otturatoria, che ha documentato un quadro di flogosi granulomatosa cronica in assenza di processo linfoproliferativo.

La TC e la Pet, a un anno dal trattamento, hanno documentato un'ulteriore riduzione della lesione otturatoria (28x18x70 mm) e una riduzione dell'uptake Pet (SUVmax 5,8, SUVmean epatico 3,2). La paziente è risultata in risposta metabolica completa (SUVmax 3,0, SUVmean epatico 3,2) alla rivalutazione a 24 mesi (figura 1 F).

Attualmente, la paziente è a tre anni dal trattamento, in remissione completa metabolica e conduce una vita normale.

Discussione

Negli ultimi anni, le terapie CAR-T hanno rivoluzionato il trattamento e la prognosi dei pazienti affetti da linfomi aggressivi a cellule B refrattari ai trattamenti convenzionali. Nonostante la loro elevata efficacia, le CAR-T presentano sfide significative nel monitoraggio

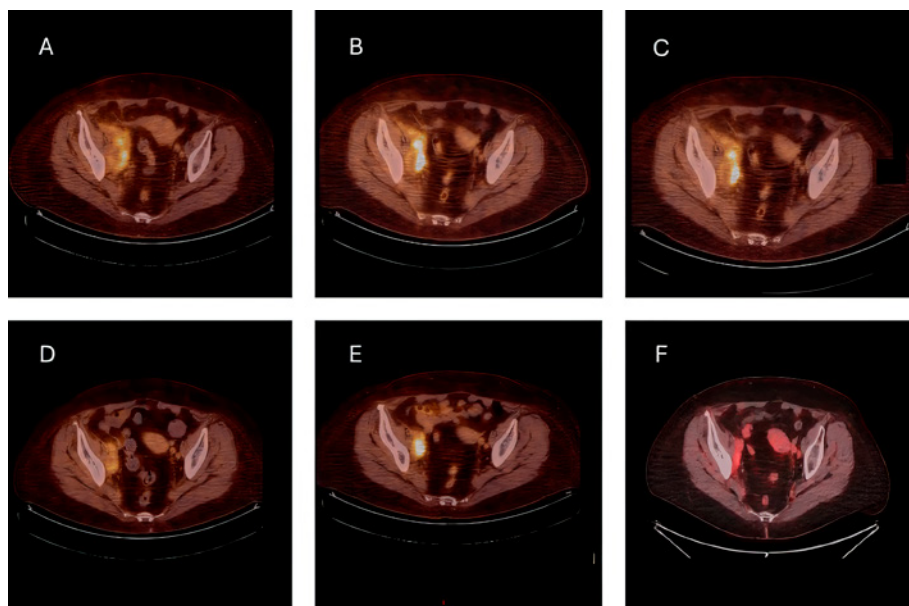


Figura 1. Pet nel corso del tempo: A) pre-somministrazione della terapia linfodepletiva; B) D30 da axi-cel; C) D90 da axi-cel; D) D180 da axi-cel; E) D270 da axi-cel; F) 2aa da axi-cel.

Tabella 1. Dati biochimici e immunologici dopo infusione di axi-cel.

	Giorni da infusione di axi-cel						
	D0	D7	D30	D90	D180	D270	D365
Espansione CAR-T		36,17	0,41	0,86	0,21	0,10	0,02
IL-6 pg/ml	2,3	18,1	15,3	6,9	8,8	0,2	0,8
IL-8 pg/ml	12	7	12	6	13	3	0
IL-10 pg/ml	0,4	6,2	6,6	1,3	3,3	2,5	2,6
PCR mg/L	15	7	3	3	13	10	5
Ferritinemia ng/ml	1177	928	708	296	259	223	190

della risposta al trattamento, tra cui l'identificazione della pseudoprogressione o risposta indeterminata (IR). La IR è definita come un aumento transitorio delle dimensioni del tumore dovuto all'infiltrazione delle cellule immunitarie, in questo caso delle CAR-T, ed è principalmente descritta nei tumori solidi in trattamento con immunoterapia, in particolare nel melanoma⁵. Tuttavia, pochi studi hanno riportato casi di IR successivi a terapia CAR-T, analoghi a quelli osservati nei tumori solidi⁶.

La definizione di IR è stata consolidata dalla revisione del 2016 dei criteri di Lugano, noti come criteri LYRIC, che hanno introdotto tre sottocategorie in base alle caratteristiche dimensionali e di avidità di uptake Pet⁴. I criteri LYRIC raccomandano un follow-up di tutti i casi di IR dopo 12 settimane, incoraggiando l'esecuzione di una biopsia nei casi IR1 e IR2. Tuttavia, l'incidenza della IR dopo terapia CAR-T non è ancora ben definita. È noto che circa il 10,4% dei pazienti sottoposti a immunoterapia, comprese le CAR-T, può sperimentare fenomeni di IR, soprattutto nei primi mesi di trattamento⁷. Nel nostro caso, la paziente ha mostrato una persistenza significativa per tutto il primo anno dopo il trattamento. Nonostante la scarsità di dati in letteratura, come riportato da Passam et al.⁸, livelli bassi di IL-8 (<62 pg/ml) misurati a 7-10 giorni dall'infusione delle CAR-T si correlano con l'ottenimento di una risposta favorevole al trattamento e possono essere utili nel distinguere una IR nelle prime fasi post-terapia⁹.

La letteratura riporta casi di IR sia in pazienti affetti da tumore solido trattati con nivolumab/ipilimumab¹⁰, sia in pazienti con leucemia linfoblastica B e localizzazioni extra-midollari trattati con CAR-T anti-CD19¹¹. Un metodo potenzialmente utile per identificare la IR è l'immuno-Pet, che utilizza anticorpi monoclonali o frammenti di anticorpi radiomarcati con radionuclidi, rilevabili tramite Pet/TC¹². Tuttavia, il suo impiego clinico è ancora limitato a causa della scarsa disponibilità della metodica.

Nel caso descritto, la persistenza della positività alla Pet ci ha spinto a eseguire una biopsia, essendo

l'unico esame in grado di confermare o escludere con certezza una progressione della malattia. Tuttavia, non esiste una tempistica standard per l'esecuzione della biopsia, e non sempre è possibile procedere con tale approccio.

Conclusioni

La IR è un fenomeno particolarmente complesso, che può condurre a un'errata interpretazione della risposta al trattamento, portando erroneamente a modifiche della terapia o alla sospensione prematura di trattamenti efficaci. In futuro, auspiciamo che l'introduzione di nuove tecniche, come la misurazione del Dna tumorale circolante o l'utilizzo dell'immuno-Pet, possa essere integrata nella pratica clinica per consentire una valutazione più accurata della risposta al trattamento.

Conflitto di interessi: l'autrice ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

Acknowledgements: questo lavoro è stato realizzato con un contributo non vincolante di Gilead.

Bibliografia

1. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-44.
2. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 640-54.
3. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5343-9.
4. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128: 2489-96.
5. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3541-3.

6. Wang J, Hu Y, Yang S, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting the adverse effects of chimeric antigen receptor t cell therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1092-8.
7. Lee AJ, Kim KW, Cho YC, et al. Incidence of immune-mediated pseudoprogression of lymphoma treated with immune checkpoint inhibitors: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10: 2257.
8. Passam FH, Sfiridaki A, Pappa C, et al. Angiogenesis-related growth factors and cytokines in the serum of patients with B non-Hodgkin lymphoma; relation to clinical features and response to treatment. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 17-25.
9. Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2017; 28: 1988-95.
10. Cuevas Velazquez AM, Ng WL, Calderón Martínez EJ, Yeruva SLH. Pseudo-progression of melanoma treated with nivolumab/ipilimumab: a case report. *Am J Case Rep* 2023; 24: e940954.
11. Huang J, Rong L, Wang E, Fang Y. Pseudoprogression of extramedullary disease in relapsed acute lymphoblastic leukemia after CAR-T-cell therapy. *Immunotherapy* 2021; 13: 5-10.
12. Knowles SM, Wu AM. Advances in immuno-positron emission tomography: antibodies for molecular imaging in oncology. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3884-92.