

La terapia CAR-T nel paziente anziano con linfoma B diffuso a grandi cellule ricaduto/refrattario. Caso clinico dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova

CHIARA GHIGGI¹

¹Divisione di Ematologia e terapie cellulari, Irccs Ospedale Policlinico San Martino, Genova.

Pervenuto il 12 novembre 2024. Accettato il 25 novembre 2024.

Riassunto. La terapia con cellule T del recettore chimerico dell'antigene (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T) ha rivoluzionato la prognosi dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) ricaduto o refrattario alle chemioterapie convenzionali. In particolare, i pazienti ricaduti o refrattari a due linee di terapia sono pazienti con prognosi infausta. L'avvento dell'immunoterapia CAR-T è un approccio innovativo con cui possiamo dare una speranza di guarigione anche in caso di malattia refrattaria, anche per i pazienti non candidabili a terapie ad alte dosi, ad esempio per età. Presentiamo qui il caso clinico di un paziente di 74 anni alla seconda recidiva, refrattario a due linee di chemioterapia e sottoposto in terza linea a CAR-T con axicabtagene ciloleucel, dopo una buona risposta alla terapia bridge con rituximab polatuzumab e bendamustina (RPB). Tuttora persiste remissione completa di malattia a undici mesi dal trattamento. La tolleranza al CAR-T è stata ottima, con sindrome da rilascio di citochine (CRS) di grado 1, nessuna complicanza neurologica (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome - ICANS) e nessuna complicanza infettiva. Persiste a distanza di undici mesi dalla reinfusione CAR-T ipogammaglobulinemi grave, per cui esegue tuttora reintegro di immunoglobuline a scopo di profilassi.

Parole chiave. Axicabtagene ciloleucel, DLBCL refrattario, terapia bridge, terapia CAR-T.

CAR-T therapy in elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Clinical case of the San Martino Hospital in Genoa.

Summary. CAR-T therapy (chimeric antigen receptor T-cell) has revolutionized the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) that have relapsed or are refractory to conventional chemotherapies. In particular, patients who have relapsed or are refractory to two lines of therapy are patients who have a poor prognosis. The advent of CAR-T immunotherapy is an innovative approach with which we can give hope of recovery even in the case of refractory disease, even for patients who are not candidates for high-dose therapies, for example due to age. Here we present a clinical case of a 74-year-old patient at second relapse, refractory to two lines of chemotherapy and subjected to third-line CAR-T with axicabtagene ciloleucel, after a good response to bridge therapy with rituximab polatuzumab and bendamustine (RPB). Complete remission of the disease still persists eleven months after treatment. Tolerance to CAR-T was excellent, with grade 1 cytokine release syndrome (CRS), no neurological complications (ICANS-immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) and no infectious complications. Severe hypogammaglobulinemia persists eleven months after CAR-T reinfusion, for which he still performs immunoglobulin replenishment for prophylactic purposes.

Key words. Axicabtagene ciloleucel, bridge therapy, CAR-T therapy, refractory DLBCL.

Introduzione

La terapia con cellule T del recettore chimerico dell'antigene (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T) ha rivoluzionato la prognosi dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) ricaduto o refrattario alle chemioterapie convenzionali. In particolare, i pazienti ricaduti o refrattari a due linee di terapia sono pazienti che hanno prognosi infausta. L'avvento dell'immunoterapia CAR-T è un approccio innovativo con cui possiamo dare una speranza di guarigione anche in caso di malattia refrattaria, anche per i pazienti non candidabili a terapie ad alte dosi, ad esempio per età.

Caso clinico

Si presentava alla nostra attenzione a maggio 2022 un uomo di 72 anni con plurime linfadenomegalie e splenomegalia. In anamnesi veniva segnalata una progressiva ulcera gastroduodenale associata a *Helicobacter Pylori* eradicato con terapia medica, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e una positività degli anticorpi anti-core dell'epatite B (HBcAb) con negatività degli antigeni di superficie dell'epatite B (HBsAg) e carica virale per epatite B negativa. Veniva posta diagnosi di linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) double expressor, stadio IVB per presenza di sudorazioni notturne, IPI score 4, FISH per c-Myc non traslocato, TP53

mutato, ki67 > 90%, CD5+. Alla diagnosi era presente leucemizzazione periferica e malattia nodale sovra e sottodiaframmatica, splenica e pleurica e il paziente presentava ECOG 3. In considerazione dell'età, veniva calcolato l'Elderly Prognostic Index¹ (EPI score), che risultava ad alto rischio, e lo sGA (simplify geriatric assessment), che lo classificava come "unfit".

Il paziente veniva sottoposto a una prima linea di terapia con sei cicli R-COMP (rituximab 375 mg/m², ciclofosfamide 750 mg/m², doxorubicina liposomiale 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m²) e quattro rachicentesi medicate di profilassi con metotrexate 15 mg, risultate tutte negative. La terapia veniva ben tollerata, senza complicanze, tranne una infezione paucisintomatica da Covid-19 trattata con antivirale paxlovid. Nonostante la TC total body eseguita dopo quattro cicli evidenziasse una netta riduzione delle note localizzazioni linfomatose, la Pet al termine, a gennaio 2023, mostrava progressione di malattia nodale sovra e sottodiaframmatica per cui, viste le buone condizioni generali, veniva trattato con una seconda linea di chemioterapia secondo lo schema R-DHAOX (rituximab 375 mg/m², oxaliplatino 130 mg/m², citarabina 2 g/m² per 2 somministrazioni) per quattro cicli, seguito da raccolta di cellule staminali periferiche, per poter poi essere avviato ad autotrapianto di cellule staminali periferiche. In considerazione dell'età e della scarsa tolleranza alla terapia, la sola dose dei chemioterapici veniva ridotta al 75% della dose reale.

Il paziente otteneva una risposta completa dopo quattro cicli (Pet di aprile 2023 negativa), ma si verificava ricomparsa di malattia immediatamente dopo, durante gli esami strumentali necessari per l'autotrapianto. Il paziente si presentava con ECOG 1, con una normale funzione epatica e renale, una normale crasi ematica con linfociti >500/mm³. L'ecocardiogramma evidenziava un ventricolo sinistro non dilatato e non ipertrofico, con funzione sistolica globale conservata (frazione di eiezione 55%). Valutati i criteri, veniva proposta terapia di terza linea con CAR-T axicabtagene ciloleucel (axi-cel). Ad agosto 2023 veniva sottoposto a linfocitoferesi, seguita subito dopo da biopsia linfonodale inguinale che confermava la diagnosi di DLBCL.

Il paziente veniva messo in lista per reinfusione CAR-T ed eseguiva, in attesa del processo di ingegnerizzazione delle cellule, una terapia "bridge" con quattro cicli RPB (rituximab 375 mg/m², polatuzumab 1,8 mg/kg, bendamustina 90 mg/m² per 2 somministrazioni) da settembre a novembre 2023 con miglioramento della cenestesi del paziente (ECOG 0). La Pet di rivalutazione al termine evidenziava una buona risposta con persistenza, ma in netta riduzione, della captazione linfonodale inguinale sinistra. Era inoltre presente un circoscritto accumulo di tracciante in sede sottoioidea in corrispondenza di un nodulo (di più incerto significato patologico). In data 13 dicem-

bre 2023, dopo tre giorni di terapia linfodepletiva con fludarabina 30 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m², venivano reinfuse le cellule CAR-T.

Gli esami alla reinfusione evidenziavano: leucociti 1390/mm³ con neutrofili 1270/mm³, emoglobina 87 g/L, piastrine 92000/mm³, LDH 199 mg/dl, ferritina 79 mcg/L. Durante il ricovero veniva eseguita profilassi per virus Varicella Zoster con valaciclovir per tutta la durata del ricovero, e profilassi con lamivudina per il rischio di riattivazione dell'epatite B. Inoltre, veniva eseguito monitoraggio seriato in proteina C reattiva di citomegalovirus, Epstein Barr virus, Human herpesvirus 6 e adenovirus su sangue periferico, risultati sempre negativi. In terza giornata dalla reinfusione sviluppava CRS di grado 1 per una durata totale di quattro giorni, trattata con una dose di tocilizumab 1, dose con risposta parziale; in ragione del rischio di ICANS secondario a età e stato della malattia, veniva avviato inoltre a terapia con inibitore dell'interleuchina 1 (anakinra) una fiala al giorno dal sesto al dodicesimo giorno dalla reinfusione, senza ulteriori complicanze. Veniva inoltre avviata terapia antibiotica empirica ad ampio spettro con piperacillina/tazobactam, senza riscontro di alcuna positivizzazione di emocolture. Veniva eseguito monitoraggio seriato del galattomannano risultato sempre negativo. Il paziente sviluppava una diarrea con 2-3 scariche al giorno per una durata di 3 giorni, con indagini infettivologiche su feci risultate negative.

Per una sospetta trombosi all'arteria brachiale destra veniva impostata terapia anticoagulante con enoxaparina, sospesa prima della dimissione.

Durante il ricovero venivano trasfusi un totale di tre concentrati eritrocitari.

Il paziente veniva dimesso in quindicesima giornata dalla reinfusione.

Il recupero dei valori di neutrofili >500/mm³ avveniva in undicesima giornata e, ancora a oggi, dopo undici mesi, il valore oscilla tra i 500 e i 1000/mm³, senza tuttavia complicanze infettive associate. Il valore di piastrine alla dimissione risultava superiore a 75000/mm³.

Ancora a oggi persiste ipogammaglobulinemia (IgG < 3 g/L) per cui esegue tuttora reinfusione di immunoglobuline endovena (fino a oggi eseguite 3 reinfusioni).

Per quanto riguarda la risposta al trattamento, già la Pet a un mese evidenziava remissione completa (RC) di malattia che persiste attualmente a distanza di undici mesi.

Discussione e conclusioni

La terapia CAR-T ha rivoluzionato la prognosi dei pazienti con DLBCL recidivati/refrattari. Come evidenziato dallo studio SCHOLAR-1 la percentuale di remissioni complete dalla terza linea di terapia con

la chemioterapia standard si attesta tra il 2-15 %². In particolare per i pazienti con DLBCL ricaduti/refrattari non candidabili per età a terapie ad alte dosi, la prognosi con le chemioterapie convenzionali è infau- sta. Nello studio ZUMA-1 su 101 pazienti reinfusi con DLBCL recidivato/refrattario, di cui il 69% avevano ricevuto ≥ 3 linee di terapia, le RC si attestano intorno al 55%³. Nello studio ZUMA-1 sono stati trattati 27 pa- zienti di età ≥ 65 anni con una overall response rate del 92% e una risposta duratura nel 42% dei pazienti a 24 mesi⁴. Nello studio di follow-up a 5 anni dello studio ZUMA 1⁵ viene confermata la durata della risposta e la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti refrattari con una OS 42,6% per tutti i pazienti, che sale al 64,4% nei pazienti che erano in RC dopo CAR-T. Jacobson et al.⁶ hanno valutato l'efficacia e la sicurezza nei pazien- ti di età ≥ 65 anni, evidenziando una percentuale di ri- sposta maggiore nei pazienti più anziani. Sono invece limitati gli studi con pazienti che ricevono CAR-T di età ≥ 70 anni.

Il caso clinico qui presentato conferma come la terapia con CAR-T possa essere effettuata anche nei pazienti più anziani, ben selezionati al momento del- la linfocitoferesi, e come anche una buona terapia bridge possa contribuire alla risposta al CAR-T. Il pa- ziente qui descritto non ha presentato complicanze e ha tollerato molto bene la procedura, ottenendo una remissione duratura per la prima volta nella sua sto- ria clinica.

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

Acknowledgements: questo lavoro è stato realizzato con un contribu- to non vincolante di Gilead.

Bibliografia

1. Cencini E. The elderly prognostic index predicts early mortality in older patients with diffuse large B-cell lym- phoma. An ad hoc analysis of the elderly project by the Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol* 2023; 41: 78-87.
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800-8.
3. 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.
4. Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabta- gene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2020; 135: 2106-9.
5. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year fol- low-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axi- cabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 141: 2307-15.
6. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, et al. Real-world evidence of axicabtagene ciloleucel for the treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 581.e1-581.e8.