

Il primo paziente italiano affetto da linfoma diffuso a grandi cellule B trattato con axi-cel in seconda linea: innovazione e tradizione

STEFANIA BRAMANTI¹, DAVIDE CHIZZONITI¹, DANIELE MANNINA¹

¹Terapia Cellulare e CAR-T, Humanitas Cancer Center, Rozzano (Milano).

Pervenuto il 26 novembre 2024. Accettato il 6 dicembre 2024.

Riassunto. La terapia con cellule CAR-T ha rivoluzionato il trattamento del linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBCL) refrattario o recidivato entro 12 mesi, soppiantando l'utilizzo della chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali autologhe. La chemio-refrattarietà primaria rappresenta ancora oggi l'evenienza prognosticamente più infausta per i pazienti affetti da DLBCL, nonostante i progressi ottenuti con l'introduzione in pratica clinica degli anticorpi monoclonali anti-CD20+ in prima linea. L'identificazione precoce di fattori prognostici che si associano alla presentazione clinica rappresenta un approccio integrato che garantisce l'accesso rapido alla terapia con CAR-T autologa anti-CD19+ in casi selezionati che possono beneficiare di un trattamento secondo le attuali indicazioni standard.

Parole chiave. Axi-cel, CAR-T, DLBCL R/R, seconda linea.

Introduzione

Il linfoma B diffuso a grandi cellule (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) è il tipo più comune di linfoma non-Hodgkin, rappresentando circa il 30-40% dei casi¹. Sebbene il 60% circa dei pazienti risponda inizialmente alla terapia standard con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP)², il 30-40% manifesta resistenza o recidiva della malattia³.

La terapia con CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) autologa anti-CD19+ ha recentemente introdotto una strategia innovativa per il trattamento del DLBCL R/R, con risultati promettenti in termini di risposta e sopravvivenza anche in pazienti precedentemente chemio-refrattari⁴⁻⁶. La terapia con axicabtagene clioleucel (axi-cel) è stata registrata e approvata in Italia grazie al trial ZUMA-7⁵, che ha dimostrato un tasso di risposta complessiva (ORR) di circa l'83% e una risposta completa (CR) nel 65% dei pazienti, con una sopravvivenza globale mediana di oltre due anni. Tali risultati sono stati confermati in casistiche di real life⁷.

Sebbene il trattamento con CAR-T sia associato a potenziali effetti collaterali significativi, come la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la neurotos-

The first Italian patient affected by diffuse large B-cell lymphoma treated with axi-cel in the second line: innovation and tradition.

Summary. CAR-T cell therapy has revolutionized the treatment of refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) within 12 months, replacing the use of high-dose chemotherapy with autologous stem cell reinfusion. Primary chemoresistance remains one of the most unfavorable prognostic scenarios for patients with DLBCL, despite the progress made with the introduction of anti-CD20 monoclonal antibodies in first-line treatment. Early identification of prognostic factors associated with clinical presentation represents an integrated approach that ensures rapid access to autologous anti-CD19 CAR-T therapy in selected cases that may benefit from treatment according to current standard indications.

Key words. Axi-cel, CAR-T, DLBCL R/R, second line.

sicità, esso rappresenta una svolta terapeutica, ampliando le aspettative di sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) per pazienti in precedenza privi di opzioni. Il caso che descriviamo riguarda il primo paziente con DLBCL trattato in Italia con axi-cel in seconda linea, secondo approvazione Aifa, come refrattario alla prima linea di trattamento.

Caso clinico

Paziente di sesso maschile, 67 anni di età, accede presso il pronto soccorso di un Centro ematologico non autorizzato a somministrare terapia CAR-T, per malessere generale, dolore alla spalla sinistra, significativa perdita di peso (-5 kg in due settimane), nausea e riduzione dell'appetito e una storia anamnestica positiva solo per fibrillazione atriale. La TC total body documenta una massa espansiva a livello ilare sinistro che aderisce alle strutture vascolari e un ispessimento della parete del bacinetto renale destro, ponendo il sospetto neoplastico. Viene ricoverato e viene eseguita una biopsia della massa mediastinica che porta alla diagnosi di DLBCL di fenotipo non-GC, triplo negativo e p53 wild-type, IPI 3, stadio IV. La Pet,

alla diagnosi, segnalava una intensa captazione del tracciante metabolico in corrispondenza del tessuto linfomatoso polmonare sinistro, che si estendeva a livello del mediastino omolaterale e una lieve captazione in sede ilare polmonare destra. Dopo 4 cicli di trattamento veniva eseguita valutazione intermedia con Tac total body, con mezzo di contrasto, che documentava una remissione parziale. A questo punto, il Centro di riferimento segnala al nostro Centro l'andamento clinico di questo paziente, che non ha ottenuto una remissione completa, e inizia la collaborazione multidisciplinare della gestione del caso. Al termine dei 6 cicli di chemioterapia secondo schema RCHOP, esegue una rivalutazione con TC/Pet che evidenzia una massa mediastinica residua e una persistente captazione glicometabolica a livello del lobo superiore del polmone sinistro (Deauville score 5, SUVmax 9.6), indicativo di stabilità di malattia. A questo punto l'avvio del paziente a terapia di seconda linea con cellule CAR-T axi-cel è stato agevole in considerazione del fatto che era già noto e idoneo, in assenza di comorbilità.

Dopo linfocitoferesi per la CAR-T, veniva eseguito un ciclo di terapia bridge con rituximab, polatuzumab, bendamustina, alla quale la malattia risultava refrattaria. A un mese dalla aferesi veniva iniziata la chemioterapia linfodepletiva con ciclofosfamide e fludarabina e successivamente avveniva l'infusione di axi-cel. Il giorno successivo all'infusione, il paziente manifestava CRS di grado 1, trattata inizialmente con FANS. Dopo 24h di persistenza di CRS G1, venivano somministrate 2 dosi di tocilizumab⁸. In giornata +3 dopo l'infusione di CAR-T, la CRS progrediva fino a massimo grado 2, per cui si avviava terapia steroidea (dexa 10 mg x 4 die per tre giorni) con risoluzione dei sintomi e segni di CRS in giornata +7. Quadro che si correlava con la massima espansione delle cellule CAR (figura 1).

La permanenza in ospedale è proseguita senza ulteriori complicanze, e il paziente veniva dimesso in buone condizioni cliniche alla giornata +12 dall'infusione di axi-cel.

La rivalutazione Pet di malattia dopo 30 giorni ha mostrato un quadro di risposta metabolica parziale; si documentava significativa riduzione di intensità di captazione a carico del pacchetto adenopatico localizzato in sede paramediastinica superiore sinistra (Deauville Score 4) (figura 2). Le rivalutazioni a 3 mesi e 6 mesi dopo CAR-T hanno documentato una stabilità del reperto. Si decideva dunque di sottoporre il residuo di malattia a radioterapia locale (30 Gy in 15 sedute). Dopo un mese da radioterapia, è stata eseguita TC total body con mezzo di contrasto che ha documentato remissione completa (figura 3). La rivalutazione Pet è stata procrastinata in considerazione della breve distanza temporale dalla somministrazione della radioterapia, per il rischio di falso positivo, ma è risultata infine negativa. A oggi il paziente è in remissione completa e in buone condizioni generali e prosegue il follow-up.

Conclusioni

Il primo paziente CAR-T trattato in Italia con axi-cell in seconda linea è un esempio paradigmatico di approccio integrato e multidisciplinare, da un lato con attenzione all'identificazione precoce dei casi non responsivi in corso della prima linea, dall'altro di un follow-up post-CAR-T stretto e integrato, allo scopo di valutare la radioterapia come sinergica in caso di una singola sede residua. L'utilizzo di axi-cel in seconda linea ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza in un gruppo di pazienti destinati a una prognosi di 6 mesi fino al 2019, ma il problema della persistenza o recidiva di malattia dopo l'infusione di CAR-T rimane centrale. Nel caso descritto, il successo finale del trat-

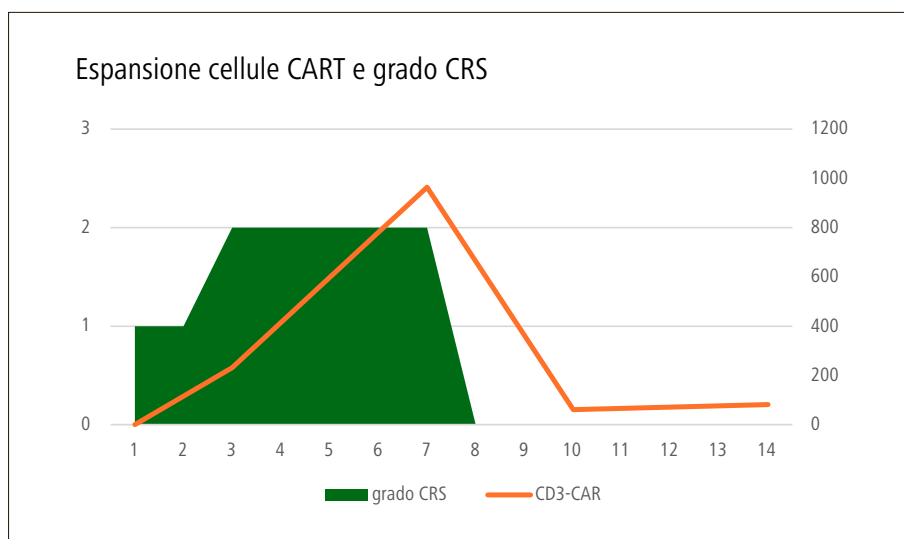


Figura 1. Il grafico mostra la correlazione tra l'espansione delle cellule CAR e l'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine (CRS).

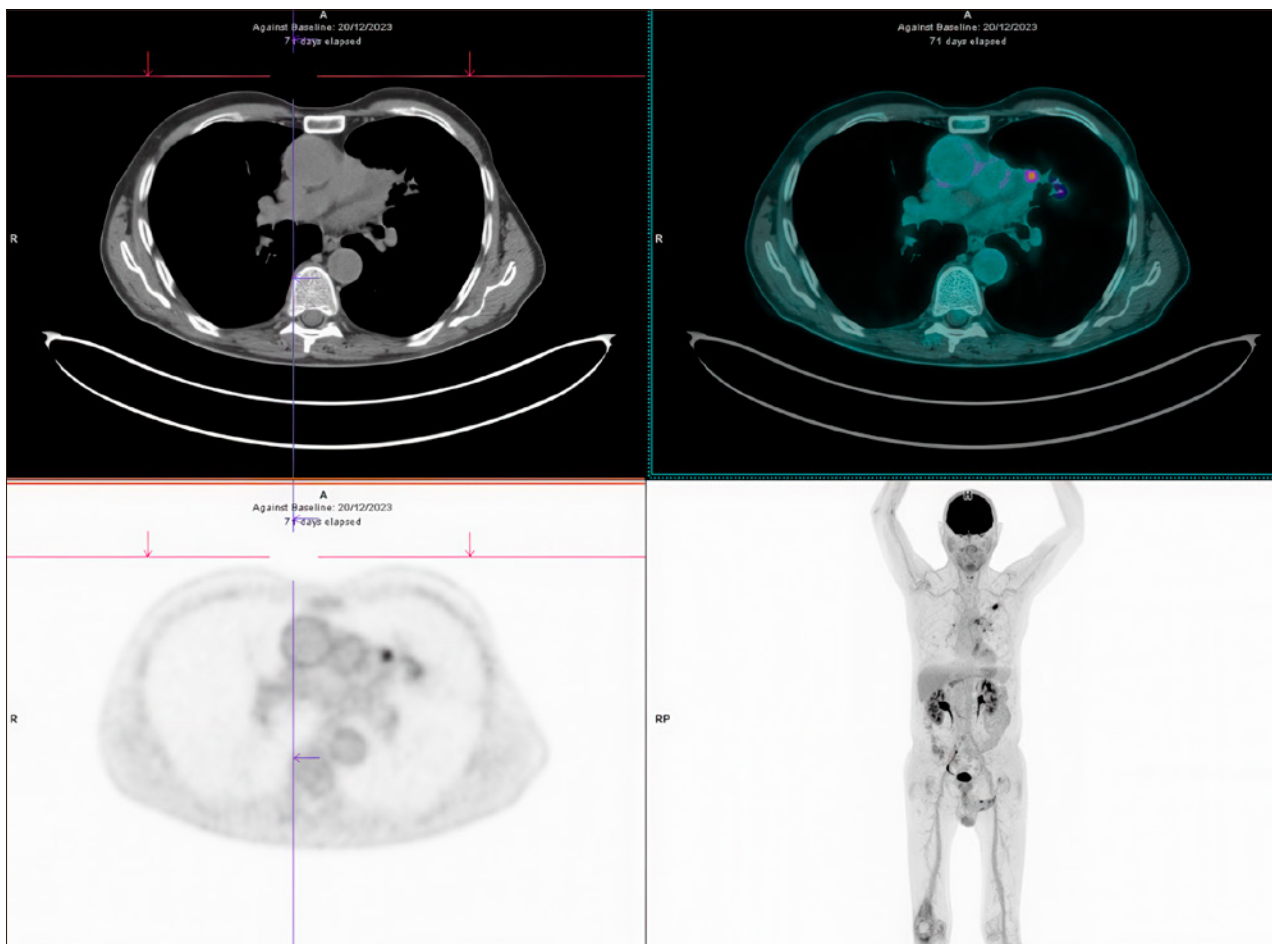


Figura 2. Rivalutazione Pet G+30. Residua captazione a carico del pacchetto adenopatico localizzato in sede paramediastinica superiore sinistra (Deauville Score 4).

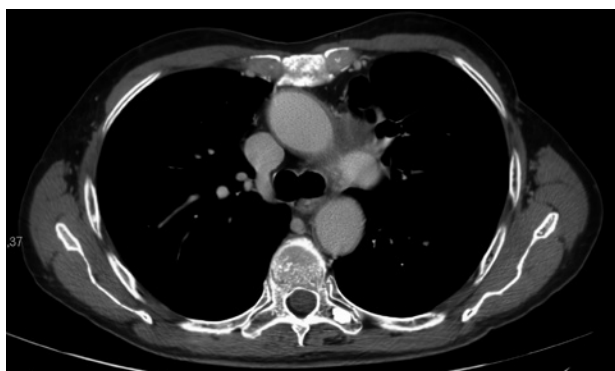


Figura 3. Rivalutazione TC tb con mdc dopo 9 mesi (+ 1 mese da radioterapia su residuo).

tamento deriva da una strategia multimodale. Come mostrato, la strategia di cura si deve avvalere, oltreché dell'infusione di terapia cellulare, di un serrato schema di follow-up e dell'utilizzo combinato di farmaci e/o terapia radiante^{9,10}. La strada per un'ottimale strategia di combinazione delle terapie CAR-T con nuovi farmaci è sulla buona rotta; tuttavia, a volte le vecchie

e consolidate strategie come la radioterapia non vanno dimenticate.

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. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720-48.
2. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116: 2040-5.
3. 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.

4. 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.
5. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multi-centre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 31-42.
6. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al.; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45-56.
7. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al.; All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 640-54.
8. De Philippis C, Mannina D, Giordano L, et al. Impact of preemptive use of tocilizumab on chimeric antigen receptor t cell outcomes in non-Hodgkin lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2023; 29: 429.e1-429.e6.
9. Qin VM, Haynes NM, D'Souza C, Neeson PJ, Zhu JJ. CAR-T plus radiotherapy: a promising combination for immunosuppressive tumors. *Front Immunol* 2022; 12: 813832.
10. Saifi O, Breen WG, Lester SC, et al. Consolidative radiotherapy for residual fluorodeoxyglucose activity on day +30 post CAR T-cell therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2023; 108: 2982-92.

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefania Bramanti
Terapia Cellulare e CAR-T
Humanitas Cancer Center
Via Manzoni 56
20089 Rozzano (Milano)
E-mail: stefania.bramanti@cancercenter.humanitas.it