

Esperienza di terapia con CAR-T axi-cel in paziente anziano, affetto da DLBCL double expressor in stadio avanzato e refrattario a chemio-immunoterapia di prima linea

MARIA GOLDANIGA¹

¹SC Ematologia, Centro trapianti di midollo osseo, Irccs Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

Pervenuto il 3 ottobre 2024. Accettato il 21 novembre 2024.

Riassunto. Descriviamo un caso di buon esito di terapia con cellule T a recettore chimerico (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T) axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in un paziente anziano affetto da DLBCL refrattario alla chemio-immunoterapia di prima linea, con particolare riferimento all'impostazione del percorso diagnostico/terapeutico e di collaborazione tra Centro referente e Centro CAR-T.

Parole chiave. CAR-T in seconda linea, centro referente, DLBCL refrattario.

Experience of therapy with axi-cel CAR-T in an elderly patient suffering from double expressor DLBCL in an advanced stage and refractory to first-line chemoimmunotherapy.

Summary. We hereby describe a case of successful therapy with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) in an elderly patient suffering from DLBCL refractory to first-line chemoimmunotherapy, with particular reference to the setting of the diagnostic/therapeutic path and collaboration between the Referral center and the CAR-T center.

Key words. CAR-T in second line, referral center, refractory DLBCL.

Introduzione

Da circa un anno è possibile in Italia accedere a terapia con cellule T a recettore chimerico (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T) autologhe in pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (LNH) B a istologia aggressiva precocemente recidivati o refrattari alla chemio-immunoterapia di prima linea. Questa possibilità terapeutica ha significativamente mutato l'approccio di cura in questo subset di pazienti. Negli ultimi decenni, infatti, la migliore chance terapeutica in questi casi prevedeva, quando possibile per età e comorbidità, il passaggio a una terapia di salvataggio sequenziale che iniziava con una prima fase di chemioterapia generalmente a base di platino, seguita, in caso di risposta, da chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali. Questo approccio riusciva in ultima analisi a curare circa il 10% dei pazienti. Il trattamento con CAR-T ha ampiamente dimostrato, in confronto alla terapia standard, una maggiore efficacia sia negli studi registrativi sia nella pratica clinica, con un aumento di circa 2,5 volte del tasso di sopravvivenza libera da progressione e di circa 4 volte quello di sopravvivenza globale.

Caso clinico

Descriviamo il caso di un uomo di 71 anni, in buone condizioni generali, seguito presso un centro ema-

tologico lombardo per un linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL), non germinal center, stadio IV per coinvolgimento pleurico e osteomidollare, IPI 3, CNS-IPI intermedio. In anamnesi patologica remota prima della diagnosi si segnala unicamente ipertrofia prostatica benigna, pregressa ulcera peptica trattata con terapia medica e un nodulo tiroideo in monitoraggio specialistico, in eutiroidismo. Il paziente non riferiva allergie note ed era stato sottoposto a vaccinazione per Covid durante gli anni passati e a quattro dosi di evusheld nel febbraio 2023 (in corso di concomitante immunoterapia con rituximab).

La storia clinica ematologica ha avuto inizio nel gennaio 2023, quando il paziente si è presentato nel pronto soccorso più vicino al suo domicilio perché riferiva che da circa un mese aveva sensazione di "bruciore" a livello epigastrico e al dorso, malessere e calo ponderale di circa -6 kg. Agli esami del sangue veniva rilevata leucocitosi neutrofila, aumento della PCR e del DD-mero. Veniva eseguita una Tac torace e addome che evidenziava la presenza di formazioni linfonodali in sede sovra e sottodiaframmatica, in particolare mediastinica con linfonodi confluenti fino a un diametro massimo di 30 mm. Inoltre si evidenziava versamento pericardico in sede anteriore di 20 mm.

Il paziente veniva pertanto ricoverato e sottoposto agli accertamenti diagnostici del caso in ambiente dapprima medico poi chirurgico (figura 1).

Le condizioni generali durante il ricovero andavano progressivamente peggiorando per comparsa di febbre, brividi, ipertensione e insufficienza respiratoria con necessità di supporto a bassi flussi di ossigeno.

Veniva eseguita una biopsia pleurica che poneva diagnosi di DLBCL, non Germinal Centertype, con espressione immunohistochemica di Bcl2 E C-Myc, Cd20+, Cd 30 focalmente positivo.

Completata la stadiazione, il paziente veniva candidato a chemio-immunoterapia secondo schema R-CHOP. I cicli di chemioterapia sono stati somministrati a partire dal 17/02/23 (doxorubicina DT 70 mg, vincristina DT 1 mg, ciclofosfamide DT 1050 mg) e il primo rituximab è stato somministrato il 22/02/23. L'ultimo R-CHOP è stato infuso dal 05/06/23.

Alla rivalutazione post-trattamento, si documentava buona risposta linfonodale, ma persistenza del circoscritto ispessimento pleurico (SUVmax 5.4; Deauville score 4).

A completamento della terapia, il paziente è stato sottoposto a RT toracica di circa 30 Gy in 10 frazioni da fine luglio a inizio agosto 2023.

A novembre 2023 veniva ripetuta Pet per follow-up, con riscontro di progressione di malattia, con nuove captazioni patologiche alla parete toracica, in particolare al tratto laterale dell'VIII costa sinistra (SUVmax 12.62) e al tratto posteriore della XII costa omolateralmente (SUVmax 9.41). La progressione veniva confermata istologicamente.

Nell'attesa dell'esito biopsico siamo stati contattati dall'ematologo curante che ci illustrava il caso telefo-

nicamente, nella prospettiva di riferire il paziente al nostro Centro a scopo di essere avviato a terapia con CAR-T.

In data 20 dicembre, non appena ricevuto l'esito istologico di conferma diagnostica, si è concordato con l'ematologo curante un primo colloquio online tramite piattaforma Zoom, con il paziente, il suo caregiver (in questo caso la moglie) e l'ematologo curante. Nel colloquio si è spiegata la terapia con CAR-T e i passaggi necessari prima del ricovero. È stata inoltre organizzata con il curante l'esecuzione della maggior parte degli esami di idoneità a CAR-T nella città di residenza del paziente.

In data 8 gennaio 2024 il paziente è stato convocato per la presa in carico, l'esecuzione degli esami ematici basali, comprensivi della virologia di legge e la valutazione presso il centro aferesi.

Eseguiti gli esami di idoneità, si procedeva in data 18/01/24 con linfocitoferesi per CAR-T.

In data 25/01/24 è stato ripetuto l'esame Pet total body che documentava ulteriore progressione di malattia e, nella stessa giornata, è stata eseguita la valutazione osteomidollare con evidenza di cellularità nella norma e minima localizzazione di linfoma a livello midollare. Il paziente veniva avviato a terapia ponte secondo schema R-polatuzumab-bandamustina che è stata somministrata in data 29/01/24.

Il prodotto CAR-T è stato ricevuto in data 13/02/24. Hematotox pre CAR-T: 2, per ferritina e PCR. Dosaggio immunoglobuline IgG pre CAR-T: 516 mg/dL.

Il paziente è stato quindi ricoverato presso il Centro trapianti di midollo del nostro ospedale dal 13/02

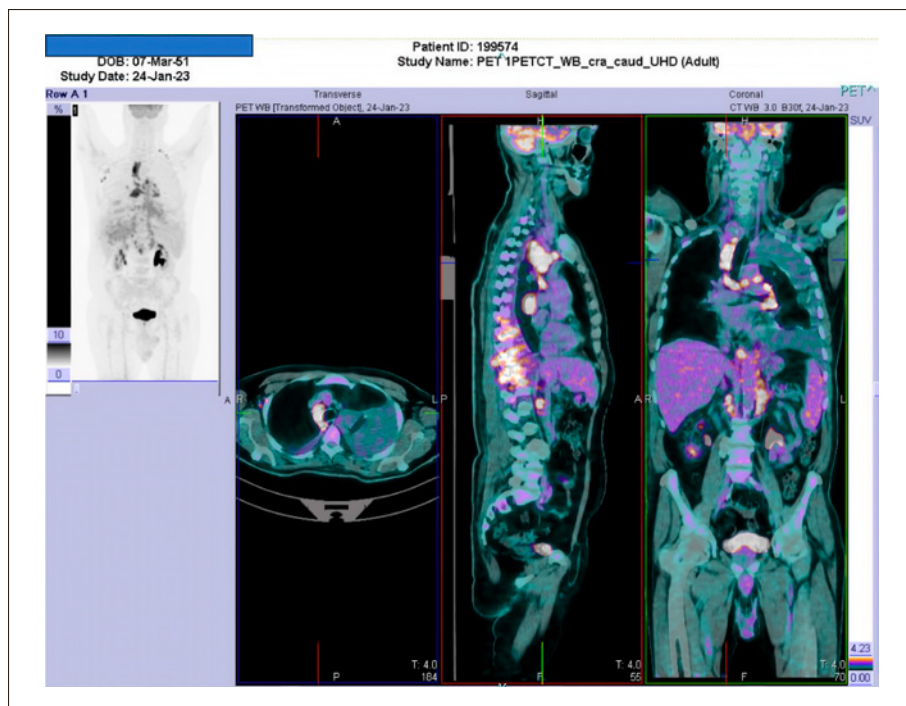


Figura 1. Tac-Pet total body all'esordio.

al 05/03/24. Dopo terapia linfodepletiva (fludarabina 30 mg/mq e ciclofosfamide 500 mg/mq dal giorno 14 al 16 febbraio 2024) sono state infuse le cellule CAR-T axi-cel in data 19/02/24.

Durante il ricovero si segnala a partire dal 23/02/24 la comparsa di sindrome da rilascio citochinico (CRS) G1, per cui è stata eseguita terapia di supporto e iniziata terapia antibiotica con piperacillina/tazobactam. Non sono emersi corrispettivi microbiologici né strumentali.

Il 24/02/24 è stata somministrata una dose di tocilizumab per CRS G2 (desaturazione con necessità di bassi flussi di ossigeno e febbre persistente >24 ore). Successivamente la febbre non è più salita oltre i 38 °C e il paziente è stato stabilmente apiretico dal 27/02/24. È stata sospesa la terapia antibiotica il 29 febbraio dopo aver completato sette giorni di cura.

Non si sono mai verificati segni di tossicità neurologica (ICANS).

Nei giorni di degenza è stato testato il dosaggio delle CAR-T e delle sottopopolazioni linfocitarie nelle giornate +1, +4, +10, +14 dall'infusione, con evidenza rispettivamente di 2, 10, 37 e 8 linfociti CAR-T per microlitro.

Il paziente è stato dimesso in giornata +14 da CAR-T. A seguire non ha presentato segni di CRS o ICANS. La tossicità ematologica (ICATH) è stata di Grado massimo 2 e si è risolta in giornata +21 da CAR-T (Early ICATH).

Alla prima rivalutazione a un mese dalle CAR-T, la Pet mostrava un quadro di remissione completa con

solo pochi accumuli dell'indicatore su elementi linfonodali della finestra aorto-polmonare e paratracheale destra alta (SUVmax 3.8 vs 7.4 del precedente studio, DS3), descritti come verosimilmente reattivi (figura 2). A 3 mesi, la Pet di rivalutazione confermava la remissione ematologica completa e anche il quadro di debole flogosi nodale, stabile.

Al momento della stesura di questo articolo il paziente è a +6 mesi da CAR-T, e ha a breve in programma una ulteriore rivalutazione di malattia.

Il follow-up viene portato avanti in stretta collaborazione con i curanti ematologi (in particolare con contatti mail). Il paziente è stato visitato presso il nostro Centro in tutti i controlli del primo mese (due volte alla settimana post CAR-T nei primi 30 giorni), successivamente una volta al mese fino al terzo mese e quindi ogni 3 mesi, eseguendo i controlli intermedi vicino al domicilio.

Dal punto di vista logistico, il paziente ha preferito rimanere a Milano nei primi 30 giorni post-CAR-T, con un appoggio abitativo ottenuto tramite ricerca personale e supporto economico ricevuto da AIL Milano.

Discussione e conclusioni

Questo caso clinico si presenta come caso classico di un paziente in progressione dopo chemio-immunoterapia di prima linea. In questi casi la sopravvivenza media prima dell'avvento delle terapie cellulari era inferiore a 12 mesi. Inoltre, il paziente ha un'età

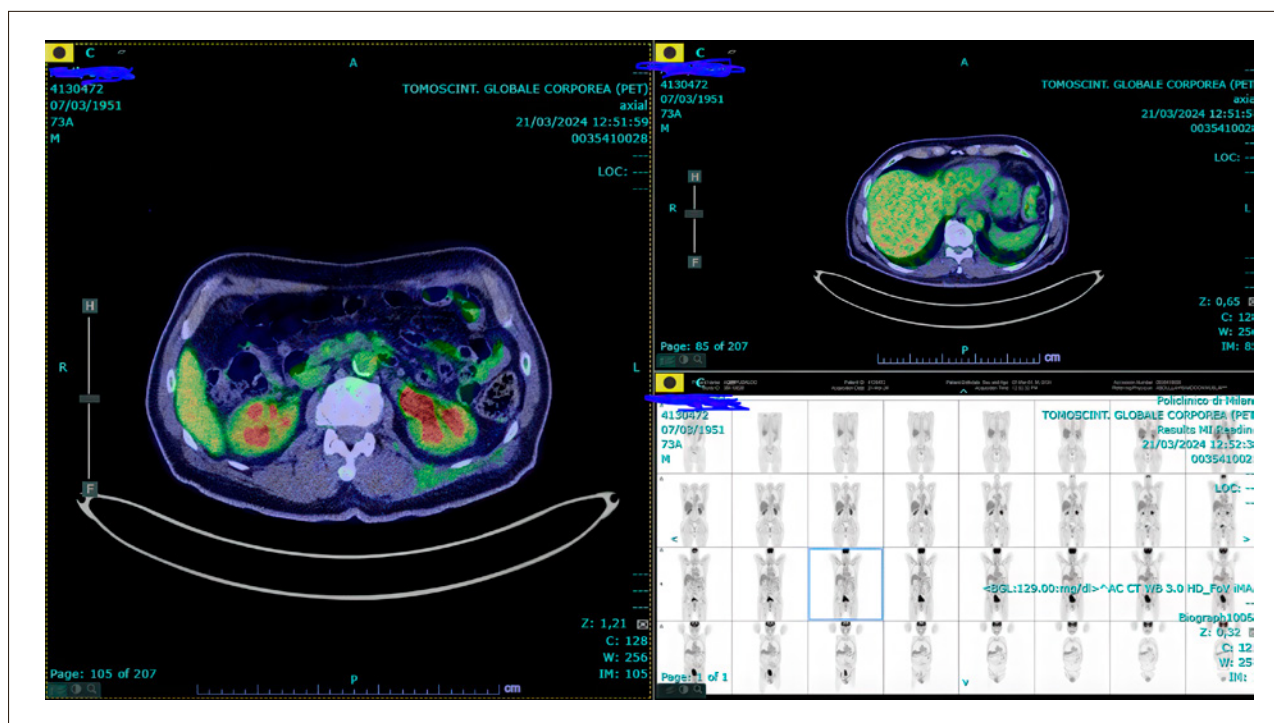


Figura 2. Remissione completa post CAR-T.

al limite dell'indicazione a essere sottoposto a chemioterapia ad alte dosi per elevato rischio di complicanze da tossicità. Al contrario, il trattamento con cellule CAR-T ha dimostrato, anche nella categoria di pazienti di età maggiore di 65 anni, di poter ottenere una risposta completa a fronte di una tossicità a breve termine di moderata entità e una buona qualità di vita. Fortunatamente in questo caso non si sono verificate tossicità ematologiche o infettive a media e lunga distanza, complicanze che possono essere limitanti in questi casi.

La debole positività a livello dei linfonodi parailari e paratracheali stabile nei tre mesi sembra essere del tutto aspecifica. Ricordiamo che sono stati descritti casi di flogosi nodale post-infusione di CAR-T in una percentuale non irrilevante di pazienti (7-8%), con caratteristiche cliniche e anatomicopatologiche simili alla flogosi che si verifica nei casi di reazione istiocitaria o di sarcoidosi. I pazienti con flogosi istiocitaria avevano avuto un'insorgenza precoce post-infusione di CAR-T (tempo mediano 28 giorni) e una lenta risoluzione, alcuni con persistenza del quadro per molti mesi. Tutti i pazienti avevano ricevuto radioterapia come bridge alle CAR-T. Nessun paziente aveva sintomi clinici, segni di laboratorio o dimensioni linfonodali in progressivo aumento. Il nostro caso riveste caratteristiche analoghe.

Dal punto di vista organizzativo la collaborazione con il Centro referente è stata ottimale e si è basata su contatti di conoscenza e collaborazione personale. La difficoltà più grande in questi casi è l'organizzazione rapida degli esami diagnostici di idoneità a CAR-T e il coordinamento tra le diverse unità di lavoro (Centro referente, Centro CAR-T, Centro trasfusionale per aferesi, laboratorio di manipolazione cellulare) per ottimizzare le tempistiche della diagnostica e le disponibilità dei diversi soggetti coinvolti. La prenotazione dello slot KITE non crea solitamente difficoltà se non il fatto che in alcuni casi è più difficile prevedere il momento migliore per la raccolta, soprattutto se il paziente è reduce da una chemioterapia recente e in fase di recupero dal punto di vista della crasi ematica. Nel nostro ospedale abbiamo l'abitudine di concordare con il centro aferesi una mattinata dedicata alla valutazione di idoneità del paziente, in modo da ottimizzare i tempi e prevedere pochi viaggi a Milano per pazienti fragili dal punto di vista clinico.

Inoltre, il passaggio tra il Centro referente e il Centro CAR-T è un momento delicato per il paziente, che si ritrova molto rapidamente in un ambiente nuovo e spesso lontano da casa, in una condizione prognostica sfavorevole. Riteniamo molto utile a questo proposito creare precocemente un ponte comunicativo con il paziente, prima del passaggio diretto al Centro CAR-T in modo da rappresentare anche nella perce-

zione del paziente e della famiglia, la presenza di un gruppo unico di medici che si prende cura di lui. Per questo organizziamo un colloquio con tutti i medici coinvolti, il paziente e il suo caregiver (solitamente un familiare), anche se in forma telematica se non si è vicini.

È molto importante, inoltre, che il paziente durante questo colloquio comprenda l'importanza di rimanere a non troppa distanza dal Centro CAR-T per il primo mese dopo l'infusione. La maggioranza dei pazienti sono domiciliati non lontano; per gli altri sottolineiamo la pluridecennale collaborazione con AIL per il supporto ai pazienti e alle loro famiglie, anche dal punto di vista abitativo.

Il medico ematologo curante è stato in comunicazione con noi e il paziente durante il ricovero e, successivamente al primo mese di permanenza a Milano, ha pienamente ripreso in carico il paziente, che viene seguito nel nostro Centro per i momenti di rivalutazione salienti e per il mantenimento di un follow-up a lungo termine delle complicanze. Anche in questa fase la collaborazione tra i Centri, anche se più dispendiosa dal punto di vista di tempo, ha, a nostro parere, favorevoli ripercussioni su più fronti: innanzitutto agevola il paziente, che svolge la maggior parte dei controlli vicino a casa; inoltre, allevia il Centro CAR-T rispetto a problematiche gestibili nell'ematologia di provenienza, mantiene il paziente in carico all'ematologia originaria, che non viene "depauperata" di casi e infine permette al Centro CAR-T di mantenere il monitoraggio più strettamente specialistico.

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. Dogliotti I, Peri V, Clerico M, et al. Real life clinical outcomes of relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: The STRIDER study. *Cancer Med* 2024; 13: e7448.
2. Berning P, Shumilov E, Maulhardt M, et al. Chimeric antigen receptor-T cell therapy shows similar efficacy and toxicity in patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 and older compared to younger patients: a multicenter cohort study. *Hemasphere* 2024; 8: e54.
3. de Boer JW, Pennings ERA, Kleinjan A, et al. Inflammatory reactions mimic residual or recurrent lymphoma on [18F] FDG-PET/CT after CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 2023; 7: 6710-6.
4. Chihara D, Liao L, Tkacz J, et al. Real-world experience of CAR T-cell therapy in older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 142: 1047-55.

5. Kim J, Cho J, Lee MH, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. CAR T cells vs bispecific antibody as third- or later-line large B-cell lymphoma therapy: a meta-analysis. *Blood* 2024; 144: 629-38.
6. García-Sancho AM, Cabero A, Gutiérrez NC. Treatment of relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma: new approved options. *J Clin Med* 2024; 13: 70.
7. Ip A, Mutebi A, Wang T, et al. Treatment outcomes with standard of care in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma: real-world data analysis. *Adv Ther* 2024; 41: 1226-44.
8. 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.