

Efficace trattamento con axicabtagene ciloleucel di una paziente con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato precocemente

RENATO SCALONE¹

¹UO di oncoematologia, Programma trapianto di CSE e immunoterapia cellulare, Dipartimento oncologico "La Maddalena", Palermo.

Pervenuto il 14 novembre 2024. Accettato il 25 novembre 2024.

Riassunto. La refrattarietà e la recidiva precoce dopo terapia di prima linea rappresentano due condizioni di elevato rischio per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Oggi, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) è la strategia terapeutica da adottare in queste condizioni cliniche, in considerazione dei risultati di efficacia ottenuti in termini di sopravvivenza globale e libera da progressione di malattia nello studio ZUMA-7. Nel caso clinico riportato, una paziente con DLBCL triple expressor precocemente recidivata è stata trattata con successo con axi-cel, ottenendo la remissione completa a un mese dalla terapia. Le complicanze insorte dopo somministrazione di axi-cel sono state egualmente e rapidamente trattate con successo.

Parole chiave. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel), DLBCL resistente/precocemente recidivato, terapia di seconda linea.

Successfully treatment with axicabtagene ciloleucel of a female patient with an early relapsed diffuse large B-cell lymphoma.

Summary. Refractoriness and early relapse after first-line therapy are two high-risk conditions for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Nowadays, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) is the therapeutic strategy to adopt in these clinical conditions, considering the results obtained in terms of overall survival and progression free survival in the ZUMA-7 trial. In the clinical case here reported, a female patient with an early relapsed triple expressor DLBCL was successfully treated with axi-cel, obtaining the complete remission at one month from therapy. Similarly, the adverse events onset after axi-cel were successfully and quickly treated.

Key words. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel), refractory/early relapsed DLBCL, second line treatment.

Introduzione

La refrattarietà alla prima linea di trattamento, intesa come mancato ottenimento della remissione completa (RC), e la recidiva precoce (entro 12 mesi dal completamento della terapia di prima linea) rappresentano due condizioni che compromettono seriamente la prognosi dei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL)¹. Spesso la resistenza o la recidiva precoce dopo la terapia convenzionale di prima linea correlano con la presenza di anomalie a carico dei geni, o delle relative proteine, preposti alla regolazione della proliferazione dei linfociti B, come i simultanei riarrangiamenti dei geni *MYC* e *BCL2* (linfomi a grandi cellule ad alto grado double hit), cui può anche associarsi il riarrangiamento del gene *BCL6* (linfomi a grandi cellule ad alto grado triple hit), o l'iperespressione delle relative proteine in assenza di riarrangiamento genico (linfomi a grandi cellule ad alto grado double e triple expressor).

Oggi, per quei pazienti con malattia chemio-resistente è mandatorio un diverso approccio terapeuti-

co. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel), già approvato sulla scorta dei risultati dello studio ZUMA-1 per i pazienti con DLBCL refrattari o recidivati dopo almeno due precedenti linee di terapia², ha recentemente acquisito indicazione anche nella terapia dei DLBCL e dei linfomi a grandi cellule ad alto grado (HG-LBCL) refrattari, o precocemente recidivati dopo terapia di prima linea comprendente antracicline e un anticorpo monoclonale anti-CD20, in base ai risultati di efficacia e sopravvivenza ottenuti nello studio ZUMA-7 (sopravvivenza globale [OS] mediana: non raggiunta; OS stimata a 4 anni: 54,6%; sopravvivenza libera da progressione di malattia [PFS] mediana: 14,7 mesi; PFS stimata a 4 anni: 41,8%)^{3,4}.

Inoltre, la rapidità di accesso alla terapia con axi-cel⁵, nonché la pronta ed efficace gestione delle possibili complicanze correlate⁶, costituiscono complementari condizioni per il successo terapeutico.

Caso clinico

Il 9/2/2024 viene riferita da altro Centro ematologico una paziente di 54 anni, con diagnosi di DLBCL

triple expressor, per valutazione di eleggibilità a terapia con axi-cel, in considerazione di una recidiva precoce, documentata radiologicamente con TC in data 14/1/2024 e confermata istologicamente in data 22/1/2024 mediante biopsia di linfonodo latero-cervicale destro, con conferma anche dello stato di triple expressor come all'esordio.

La diagnosi iniziale era stata posta in data 30/12/2022 mediante biopsia di linfonodo inguinale destro. All'esordio la malattia si era presentata in stadio IV B, con IPI score 3, febbre, insufficienza renale acuta, ipercalcemia, elevato LDH, diffuso interessamento osteomidollare, coinvolgimento di multiple stazioni linfonodali sottodiaframmatiche Pet captanti, in alcune sedi confluenti a pacchetto, i maggiori dei quali in sede interaortocavale (10 cm) e in prossimità dell'antro gastrico (8 cm).

La terapia di prima linea iniziata il 4/1/2023 si era avvalsa di 6 cicli R-DA-EPOCH completati l'8/5/2023, seguiti da 2 somministrazioni di metotrexate ad alte dosi (HD-MTX), rispettivamente il 30/5/2023 e il 20/6/2023, quale profilassi contro la localizzazione di malattia al sistema nervoso centrale (Snc).

Le valutazioni della risposta effettuate con Pet dopo il 6° ciclo R-DA-EPOCH e dopo la seconda somministrazione di HD-MTX, nonché la biopsia osteomidollare ripetuta dopo la seconda somministrazione di HD-MTX, avevano documentato l'ottenimento della RC.

Alla recidiva la paziente presentava un ottimo performance status (ECOG 0); la valutazione Pet del 25/1/2024 documentava captazioni linfonodali sopradiaframmatiche (laterocervicale e sovraclaveare destra, SUV 9) e sottodiaframmatiche (paraortica e interaortocavale SUVmax 4,8); la biopsia osteomidollare del 29/1/2024 risultava esente da localizzazione midollare di linfoma; i valori di LDH risultavano elevati; l'IPI score ricalcolato era 1.

Alla visita di eleggibilità per terapia con axi-cel effettuata presso il nostro Centro viene riconfermato il performance status ECOG 0; unica comorbilità risulta essere un'ipertensione arteriosa farmacologicamente controllata; le funzionalità cardiaca, respiratoria, renale ed epatica risultano nella norma; la TC encefalo risulta negativa per localizzazione di malattia al Snc; gli esami di laboratorio confermano gli elevati livelli di LDH e l'assenza di citopenie; inoltre le sierologie per HBV, HCV, HIV e sifilide risultano essere negative.

Concluso il work-up diagnostico in data 15/2/2024, la linfocitoferesi viene programmata ed effettuata in data 27/2/2024, con spedizione del prodotto di linfocitoferesi fresco in medesima data. Il prodotto axi-cel è consegnato al Centro in data 21/3/2024, 23 giorni dopo la linfocitoferesi.

La paziente viene ricoverata il 21/3/2024. Le condizioni cliniche sono invariate rispetto alla visita di eleggibilità; gli esami di laboratorio confermano

quanto già noto allo screening; si documenta ulteriore incremento di LDH (3551 U/L); si effettua nuova valutazione TC total-body che conferma l'assenza di malattia al Snc e la presenza di multiple linfadenomegalie in sede laterocervicale/supraclaveare destra (2 cm) e in sede interaortocavale (1 cm).

In data 22/03/2024 inizia la terapia linfodepletiva con ciclofosfamida 500 mg/mq/die per tre giorni e fludarabina 30 mg/mq/die per tre giorni; in data 27/03/2024 infusione di axi-cel; nessuna reazione avversa in corso e subito dopo l'infusione.

In data 31/3/2024 (quattro giorni dall'infusione di axi-cel), comparsa di sindrome da rilascio di citochine (CRS) di grado 1, caratterizzata da febbre e intense mialgie, non responsiva al paracetamolo; si procede pertanto, in data 1/4/2024, alla somministrazione di tocilizumab 8 mg/kg, ripetuto dopo 8 ore per il persistere della sintomatologia febbrile.

In data 2/4/2024, comparsa di tumor flare syndrome, caratterizzata da iperpiressia (TC 40 °C), incremento volumetrico delle linfadenomegalie laterocervicali e sovraclaveari di destra (4 cm) intensamente dolenti alla palpazione, edema periorbitario bilaterale e sottomandibolare destro; assenza di compromissione respiratoria e cardiocircolatoria; si procede pertanto alla somministrazione di metilprednisolone 1 gr/die in associazione a ibuprofene 600 mg per os ogni 12 ore. In data 3/4/2024, constatata la pronta risposta alla terapia instaurata (paziente apiretica, riduzione degli edemi), si decide di proseguire il metilprednisolone alla medesima dose fino al 4/4/2024, per essere poi ridotto secondo la seguente progressione: 500 mg/die per due giorni, 250 mg/die per i due giorni successivi, 120 mg/die per i due giorni successivi ancora. Nessuna concomitante neurotossicità registrata.

In data 11/4/2024, completata la terapia steroidea e interrotta la somministrazione di ibuprofene, la paziente viene dimessa in buone condizioni cliniche generali e completamente asintomatica.

Il successivo follow-up si è svolto con regolarità non essendo state registrate tossicità.

La prima valutazione Pet dopo axi-cel è stata effettuata in data 3/5/2024 a 37 giorni dalla sua infusione, documentando l'ottenimento della risposta completa. Le successive valutazioni Pet, effettuate a tre e sei mesi dalla somministrazione di axi-cel, hanno confermato il mantenimento della remissione completa. In assenza di sintomatologia, la prossima valutazione Pet è prevista a un anno dalla terapia con axi-cel.

Discussione e conclusioni

Axi-cel offre un'opzione di cura a una sottopopolazione di pazienti ad alto rischio e cattiva prognosi quali quelli con DLBCL e HG-LBCL resistenti o precocemente recidivati dopo immunochemioterapia (regi-

mi contenenti antracicline e anticorpo monoclonale anti-CD20), per i quali il persistere in un approccio convenzionale è gravato da un'elevata e oggi inaccettabile percentuale di fallimento^{3,4}.

Per tali patologie a rapida evoluzione, la strategia terapeutica si deve parimenti fondare sulla rapidità:

- nella valutazione della risposta, perché anche l'ottenimento di una risposta parziale è indice di resistenza della malattia alle cure instaurate;
- nel riferire il paziente resistente/recidivato al Centro qualificato a somministrare axi-cel;
- nell'effettuare le opportune valutazioni di eleggibilità per la terapia con axi-cel;
- nella programmazione della linfocitoferesi e nella finalizzazione e consegna del prodotto, in quanto anche il vein-to-vein time ha delle significative ricadute sull'efficacia e sulla sicurezza di axi-cel⁵;
- nella gestione delle eventuali complicanze correlate ad axi-cel che, se tempestivamente trattate, possono essere efficacemente controllate, senza compromettere l'efficacia del trattamento⁶.

In tal senso, il caso clinico qui riportato è emblematico: una paziente con DLBCL triple expressor precocemente recidivata è stata altrettanto celermente avviata al Centro qualificato per la somministrazione di axi-cel, rapidamente valutata e avviata a linfocitoferesi, con consegna e infusione di axi-cel rispettivamente 23 e 29 giorni dopo la linfocitoferesi.

La velocità di gestione ha sicuramente giocato un ruolo nell'avere un soggetto da trattare con axi-cel con un burden di malattia contenuto e verosimilmente ha avuto anche un ruolo nel limitare le tossicità tardive da axi-cel.

In ultimo, circa la gestione della CRS e della tumor flare syndrome, anche in questo caso, la pronta somministrazione di tocilizumab e successivamente

di metilprednisolone ha portato a un rapido controllo delle complicanze, evitando pericolose evoluzioni, o il subentrare di neurotossicità, senza compromettere l'efficacia del trattamento come dimostrato dalle valutazioni Pet effettuate a 1, 3 e 6 mesi dalla somministrazione di axi-cel.

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

Acknowledgements: l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Gilead.

Bibliografia

1. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4184-90.
2. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axi-cabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 31-42.
3. 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.
4. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2023; 389: 148-57.
5. Locke FL, ZH Hu, Siddiqi T, et al. Real-world impact of time from leukapheresis to infusion (vein-to-vein time) in patient with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma (LBCL) treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood* 2022; 140 (suppl 1): 7512-5.
6. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* 2022; 33: 259-75.

Indirizzo per la corrispondenza:

Renato Scalone

UO di Oncoematologia – Programma trapianto di CSE
e immunoterapia cellulare

Dipartimento Oncologico “La Maddalena”

Via San Lorenzo Colli 312/d

90146 Palermo

E-mail: scalone.renato@lamaddalenanet.it