

Efficacia e tossicità di brexucabtagene autoleucel nel trattamento del linfoma mantellare ad alto rischio: descrizione di un caso clinico

MATTIA NOVO¹, CORRADO BENEVOLO SAVELLI¹, BARBARA BOTTO¹, ROBERTO FREILONE¹

¹SC Ematologia, Aou Città della Salute e della Scienza di Torino.

Pervenuto il 30 settembre 2024. Accettato il 16 ottobre 2024.

Riassunto. Introduzione. Il linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivato o refrattario (R/R) configura un setting a prognosi altamente sfavorevole. La terapia con chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) recentemente introdotta nella pratica clinica rappresenta una nuova opzione terapeutica per questa categoria di pazienti. **Caso clinico.** Paziente di 61 anni con diagnosi di MCL variante pleomorfa, TP53 mutato, ad alto rischio MIPI-c, in recidiva precoce dopo chemioimmunoterapia di prima linea e refrattario a seconda linea con ibrutinib. Trattato in terza linea con CAR-T brexucabtagene autoleucel (brexu-cel). Ottenimento di remissione completa (RC) a un mese post-infusione ma sviluppo di tossicità ematologica severa e prolungata: anemia G4, piastrinopenia G4 e neutropenia G4. Dopo 3 mesi post-infusione avviata terapia con eltrombopag con rapida risoluzione di anemia e piastrinopenia e miglioramento della neutropenia che però persiste G3 a 2 anni dal termine del trattamento. Alla biopsia osteomidollare quadro di ipoplasia granulocitaria e riscontro di emopoiesi clonale (con mutazioni su gene *ASLX1* e *DNMT3A*) alla valutazione in next generation sequencing (NGS). Il paziente risulta in RC a oltre 2 anni dall'infusione di brexu-cel in assenza di eventi infettivi maggiori intercorrenti. **Conclusioni.** Brexu-cel rappresenta un'opzione terapeutica efficace anche in pazienti con R/R MCL ad alto rischio ma può determinare delle tossicità prolungate. Un'accurata selezione del paziente e un attento monitoraggio clinico-strumentale nel follow-up post-CAR-T sono importanti per prolungare la sopravvivenza di questa categoria di pazienti.

Parole chiave. Brexucabtagene autoleucel, chimeric antigen receptor T-cells, emopoiesi clonale, immune effector cell-associated hematotoxicity, linfoma mantellare.

Efficacy and toxicity of brexucabtagene autoleucel in the treatment of high-risk mantle cell lymphoma: description of a clinical case.

Summary. Introduction. Relapsed or refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) represent a setting at unfavourable prognosis. Chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) are recently introduced in clinical practice as a new therapeutic option for this setting. Clinical case: 61-year-old man with MCL pleomorphic variant, TP53 mutated with high risk MIPI-c early relapsed after frontline immunotherapy and ibrutinib. It has treated with brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) as third line. A complete remission (CR) is obtained at 1 month post infusion but the patient developed a severe and prolonged hematological toxicity: anemia G4, thrombocytopenia G4, neutropenia G4. Three months post-CAR-T infusion eltrombopag is introduced with rapid hemoglobin and platelet count recovery and an improvement in neutrophil count but persistent G3 neutropenia at 2 years of follow up. The bone marrow biopsy revealed a granulocytic hypoplasia with a clonal hemopoiesis (*ASLX1* and *DNMT3A* mutations encountered) at the next generation sequencing test (NGS). The patient is in persistent CR at 2 years post brexu-cel infusion without major infection encountered. **Conclusions.** Brexu-cel represents an effective treatment option even in R/R MCL with high-risk features but can be associated with prolonged toxicities. An accurate patient selection and a close monitoring during post-CAR-T follow-up is crucial in order to prolong survival of these patients.

Key words. Brexucabtagene autoleucel, chimeric antigen receptor T-cells, clonal hematopoiesis, immune effector cell-associated hematotoxicity, mantle cell lymphoma.

Introduzione

Il linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma - MCL) è una forma rara di linfoma non Hodgkin a cellule B caratterizzato da decorso clinico generalmente aggressivo. Il MIPI-score – score prognostico che include età del paziente, ECOG Performance status (PS), valori di lattato deidrogenasi (LDH), conta leucocitaria e indice proliferativo Ki-67 – rappresenta uno dei fattori prognostici più rilevanti nella stratifi-

cazione prognostica dei pazienti con MCL. La presenza di varianti istologiche aggressive quali la variante “blastoides” e quella “pleomorfa”, la presenza di mutazioni del gene *TP53* e la recidiva di malattia entro i 24 mesi dal trattamento di I linea (POD24) sono considerati fattori prognostici altrettanto significativi.

La terapia di I linea del MCL per pazienti giovani privi di comorbilità di rilievo prevede regimi chemioimmunoterapici generalmente seguiti da trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Per i pazienti recidivati o refrattari (R/R) gli inibitori della tirosina

chinasi di Bruton (BTK-i) rappresentano l'opzione di II linea di prima scelta. Tuttavia, l'utilizzo di BTK-i non si può considerare curativo per la maggior parte dei pazienti, con valori mediani di risposta libera da progressione (PFS) di circa 2 anni. Il prodotto cellulare anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) ha dimostrato elevata efficacia in pazienti con MCL recidivati o refrattari (R/R) a chemioimmunoterapia e BTK-i e nel 2022 è stato approvato in Italia a partire dalla terza linea in questo setting.

In questo lavoro descriviamo il caso clinico di un paziente con diagnosi di MCL ad alto rischio R/R trattato con brexu-cel presso l'SC Ematologia dell'Aou Città della Salute e della Scienza di Torino.

Caso clinico

Un paziente di 61 anni, in buone condizioni generali, a maggio del 2021 riceve diagnosi di MCL variante pleomorfa, con mutazione TP53 allo studio in biologia molecolare, in stadio IVA, caratterizzato da adenopatie in sede sovra- e sotto-diaframmatica e coinvolgimento osteomidollare, MIPI-c high risk (Ki-67 80%, LDH elevato). Riceve un trattamento chemioimmunoterapico di I linea con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, prednisone (R-CHOP) alternato a rituximab, desametasone, citarabina e cisplatino (R-DHAP) da luglio a novembre 2021, con ottenimento di remissione completa (CR) e successivo consolidamento con ASCT a dicembre 2021. Alla rivalutazione TC/Pet di febbraio 2022 quadro di ripresa di malattia in sede celiaca sinistra e interaortocavale, sottoposta a rivalutazione biptica con conferma istologica di MCL variante pleomorfa. Alla biopsia osteomidollare (BOM) assenza di coinvolgimento da linfoma. A marzo 2022 viene avviata terapia di II linea con ibrutinib (BTK-i di I generazione) ma alla rivalutazione Pet di maggio 2022 si evidenzia un'ulteriore progressione di malattia con incremento dimensionale e di intensità di captazione delle adenopatie note (SUVmax 25,9 vs 3,3) e comparsa di nuove adenopatie a livello inguinale e iliaco bilaterale, retropettorale, mediastinico e cervicale. Il paziente viene quindi riferito presso il nostro Centro per avvio a terapia CAR-T, che viene ritenuta la terapia più indicata in quanto paziente giovane, con buona funzionalità d'organo e malattia a prognosi altamente sfavorevole (variante pleomorfa, MIPI-c elevato, TP53 mutato e POD24).

In data 25/5/22 viene eseguita la linfocitoferesi e al work-up pre-CAR-T il paziente mostra funzionalità cardiaca conservata all'ecocardiogramma, prove di funzionalità respiratoria di norma, assenza di reperti patologici alla risonanza magnetica dell'encefalo e midollo emopoietico di norma alla BOM.

Dal 30/5/22 viene avviata terapia di bridge con rituximab e desametasone di cui esegue due cicli.

In data 19/7/22 il paziente viene ricoverato per essere avviato a terapia CAR-T. Dal 20/7/22 viene somministrata linfodeplezione con fludarabina 30 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² per 3 giorni. L'infusione di CAR-T brexu-cel avviene in data 25/7/22 (2 x 10⁶ cellule/kg). Il decorso del ricovero post-infusione risulta regolare con sindrome da rilascio citochinico (CRS) di grado (G) 1 (febbre) trattata con tocilizumab (3 dosi) e assenza di neurotossicità. La tossicità ematologica acuta si caratterizza per neutropenia G4 inizialmente risolta in data 11/8/24 dopo mielostimolazione con G-CSF, anemia G2 e piastrinopenia G3.

Alla rivalutazione Pet effettuata a inizio settembre 2022 (+45 giorni post-CAR-T) tutte le captazioni adenopatiche risultano regredite configurando un quadro di RC (Deauville score 2), e tale risposta si mantiene ai controlli clinico-strumentali successivi (figura 1).

Collateralmente, il paziente sviluppa una tossicità ematologica severa e prolungata, nel dettaglio a partire da +25 giorni post-CAR-T: neutropenia G4 responsiva a G-CSF, anemia G4 e piastrinopenia G4 con fabbisogno trasfusionale bisettimanale (figura 2). CMV DNA, EBV DNA, sierologia parvovirus, HHV6 DNA risultavano negativi. A ottobre 2022 (+3 mesi post-CAR-T) per persistenza di citopenia si eseguiva rivalutazione BOM con riscontro all'esame istologico (EI) di cellularità midollare disomogenea (tra 5 e 70%) e segni di danno stromale, in assenza di quadro mielodisplastico o presenza di linfoma; all'immunofenotipo (IF) assenza di cellule immature circolanti o clonalità B. Veniva pertanto avviata, a ottobre 2022, terapia con eltrombopag a dosaggio di 100 mg/die (e successivo incremento a 150 mg/die) con ottenimento di sospensione del fabbisogno trasfusionale dopo circa 3 settimane di trattamento, completa risoluzione dell'anemia a gennaio 2023 (+6 mesi post-CAR-T) e miglioramento della piastrinopenia (valori di piastrine [PLT] stabilmente >100.000/mmc). La neutropenia migliorava progressivamente con riduzione del supporto con G-CSF fino a sospensione, mantenendosi però una neutropenia G3 (neutrofili [ANC] 700-900/mmc) che persiste a +24 mesi post-CAR-T. L'eltrombopag veniva ridotto di dose e poi sospeso a marzo 2023 (+8 mesi post-CAR-T).

A maggio 2024 ripetuta BOM + aspirato midollare: all'EI persistenza di ipoplasia della serie granulopoietica, cellularità disomogenea (20-60%) in assenza di segni di mielodisplasia o infiltrato di linfoma; all'IF non eccesso di cellule CD34+, non clonalità B; eseguito studio di next generation sequencing (NGS) su sangue midollare con riscontro di due mutazioni puntiformi sul gene

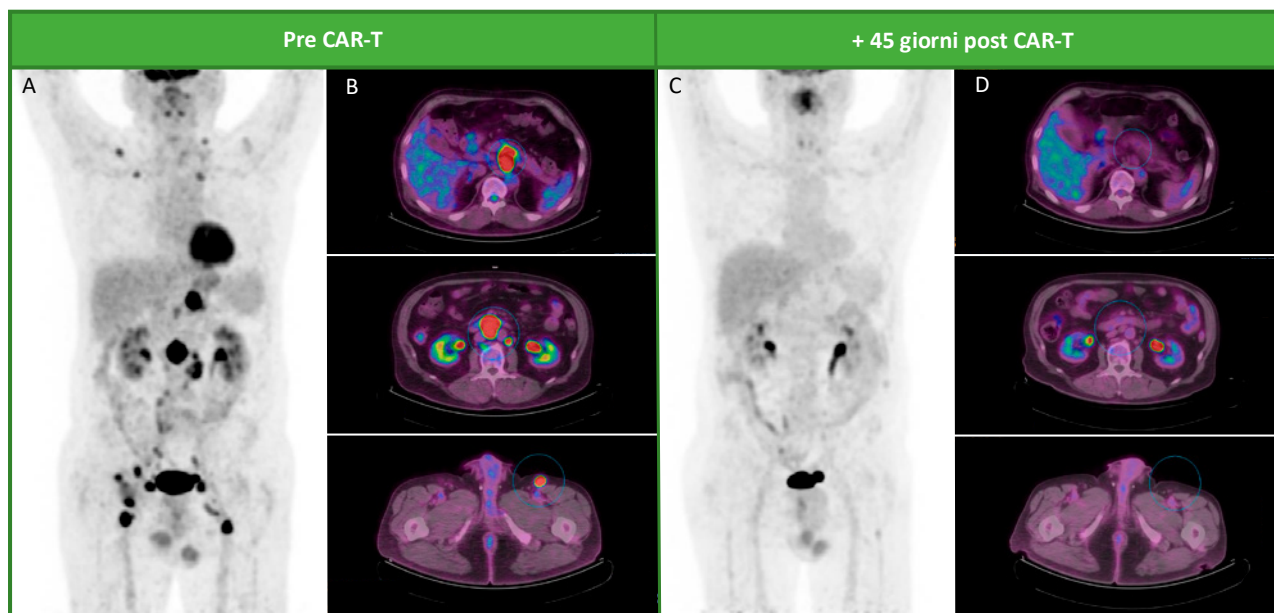


Figura 1. Risposta al trattamento CAR-T valutata con indagini Pet.

A, C= immagini coronali; **B, D=** immagini assiali. Le immagini mostrano un quadro di risposta metabolica completa secondo i criteri di Lugano (Deauville score 2) alla terapia CAR-T alla valutazione a + 45 giorni post-infusione. Tale risposta si è mantenuta costante alle rivalutazioni Pet successive, incluso l'ultimo esame eseguito a 2 anni post-trattamento.

ASLXI [c.2250del, variant allelic fraction (VAF) 4%; c.1900_1922del, VAF 23,5%] e mutazione sul gene *DNMT3A* (c.1123-IG>A, VAF 5,9%).

Dal punto di vista infettivo, il decorso clinico a oggi non è stato complicato da episodi di neutropenia febbrile o altri eventi infettivi maggiori. Persiste tuttavia un quadro di ipogammaglobulinemia severa con immunoglobuline G sieriche (IgG) <300 mg/dl che richiede supporto con IgVena a cadenza mensile e una conta linfocitaria T CD4+ <200/mm³ per cui il paziente è tutt'ora sottoposto a profilassi antivirale e con pentamidina aerosol mensile (allergia a trimetoprim-sulfametossazolo). A partire da 3 mesi post-CAR-T, il paziente veniva sottoposto a ripetizione di programma vaccinale includente patogeni capsulati (pneumococco, meningococco, haemofilus), virus epatite B, virus herpes zoster, vaccino trivalente per difterite-tetano-pertosse, oltre a vaccinazione antinfluenzale annuale e anti-Covid secondo programma ministeriale.

Agli ultimi esami ematici disponibili (luglio 2024): globuli bianchi 2,240/mm³, ANC 840/mm³, emoglobina (Hb) 12,8 g/dl, PLT 138.000/mm³, IgG 254 mg/dl.

Alla rivalutazione TC e Pet di luglio 2024 (+24 mesi post-CAR-T) persiste quadro di RC.

Discussione

Quello presentato è un caso di R/R MCL ad alto rischio per caratteristiche biologiche (variante pleo-

morfa, mutazione TP53), score prognostico (MIPI-c score: alto rischio) e storia clinica (POD24) trattato efficacemente con CAR-T anti-CD19 brexu-cel.

Il caso può essere considerato rappresentativo per l'efficacia duratura di brexu-cel a fronte di una tossicità ematologica protratta.

Il paziente ottiene infatti RC a 1 mese post-infusione e mantiene tale risposta all'ultimo follow-up (oltre 2 anni da fine trattamento).

Per contro, nonostante una tossicità acuta moderata (CRS G1, ICANS G0), il paziente sviluppa una tossicità ematologica protratta e non completamente risolta a oltre 2 anni dall'infusione di brexu-cel.

La citopenia sviluppata dal paziente si può classificare a "recupero intermittente" secondo la definizione di Rejeski K et al.⁸ (iniziale recupero ANC >1500/mm³ con secondo calo ANC <1000/mm³ dopo +21 giorni post-CAR-T), con Immune effector cell-associated hematotoxicity (ICAHT) precoce ("early ICAHT") di grado 3 (ANC <500/mm³ per più di 14 giorni entro i primi 30 giorni post-CAR-T) e tardiva ("late ICAHT") di grado 2 (ANC <1000/mm³ oltre i 30 giorni post-CAR-T). Lo sviluppo di tale citopenia si è verificato nonostante il paziente presentasse un basso rischio per tossicità ematologica secondo lo score prognostico CAR-HEMATOTOX eseguito prelinfodeplezione (proteina C reattiva sierica elevata, valori di Hb, PLT, ANC e ferritina di norma); ciononostante, erano presenti alcuni fattori di rischio quali precedente ASCT, quadro di malattia in progressione al momento dell'infusione CAR-T e l'utilizzo di pro-

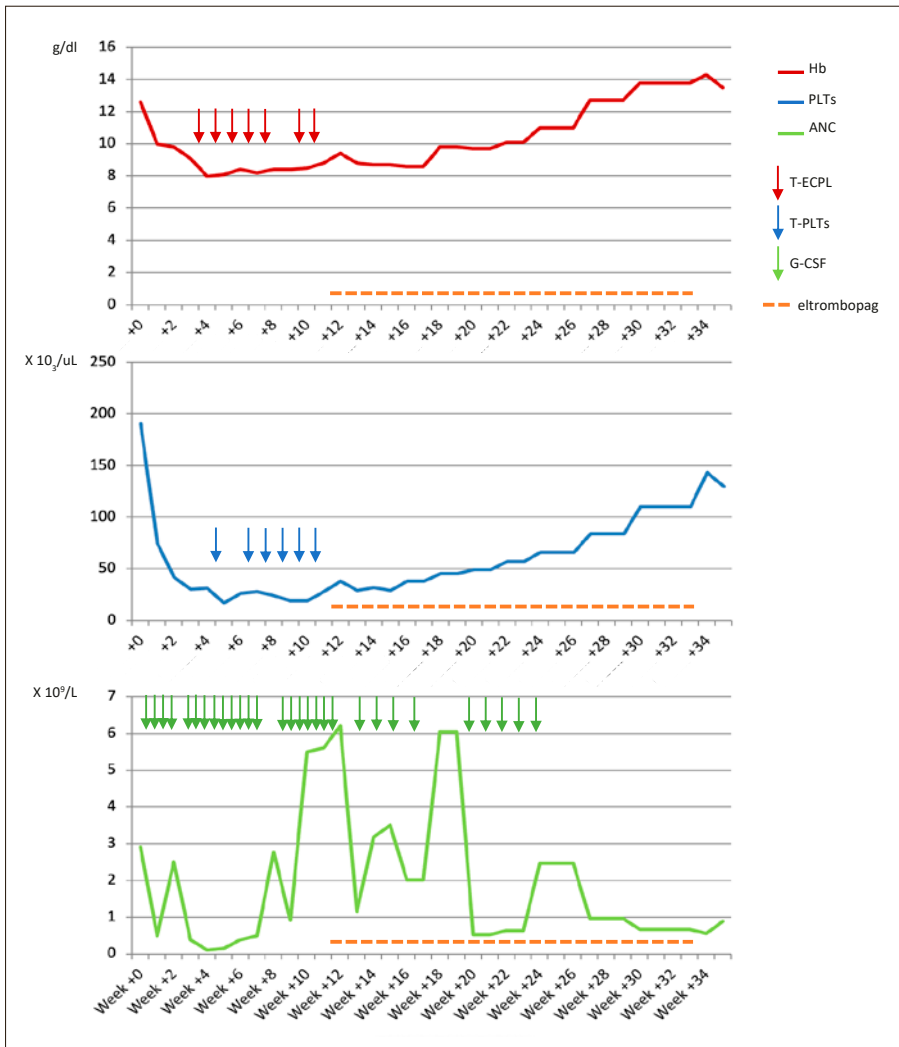


Figura 2. Andamento temporale delle citopenie post-CAR-T.
Legenda: ANC= neutrofilii; Hb= emoglobina; G-CSF= fattore di stimolazione granulocitario; PLTs= piastrine; T-ECPL= trasfusione di emazie; T-PLTs= trasfusione di piastrine.

dotto CAR-T con meccanismo di co-stimolazione CD28-mediato.

L'efficacia del trattamento con agonisti della trombopoietina (TPO mimetici) quali eltrombopag o romiplostin in caso di citopenia protratta oltre i 30 giorni post-CAR-T è stato descritto in casistiche retrospettive e su campioni limitati di pazienti. Nel nostro caso l'utilizzo di eltrombopag si è dimostrato efficace con rapida risoluzione del fabbisogno trasfusionale e normalizzazione dei valori di Hb e PLT dopo 3 mesi dall'avvio del trattamento.

La neutropenia, nonostante iniziale miglioramento attualmente si è stabilizzata su valori ANC 700-900/mmc. Alla BOM persiste quadro di ipoplasia mieloide in assenza di segni mielodisplastici. Al recente studio NGS su sangue midollare sono state riscontrate tre mutazioni puntiformi, di cui due sul gene *ASLX1* e una sul gene *DNMT3A*, quadro compatibile con fenomeno di emopoiesi clonale. La tempistica d'insorgenza di questo dato non è determinabile in quanto non sono disponibili valutazioni NGS precedenti e il suo

significato evolutivo è incerto. A oggi il paziente non ha sviluppato eventi infettivi maggiori, anche grazie a uno stretto monitoraggio clinico-laboratoristico, alla profilassi antifettiva (pentamidina e aciclovir) e al supporto periodico con IgVena (target IgG >400 mg/dl) come da raccomandazioni internazionali. In considerazione della citopenia prolungata, è stata inoltre valutata la possibilità di somministrare un'infusione "boost" di cellule staminali ematopoietiche (CSE) autologhe. Tale pratica si è dimostrata efficace in alcuni report ed è suggerita dal recente consensus di European Hematology Association ed European Society of Bone and Marrow Transplantation EHA/EBMT⁹. Tuttavia, nel nostro caso non è stato possibile somministrare il boost, in quanto la riserva di CSE raccolte e criopreservate durante la terapia di I linea era stata esaurita con il primo ASCT.

Il paziente proseguirà regolare follow-up clinico-laboratoristico e strumentale e monitoraggio del quadro midollare allo scopo di identificare precocemente eventuali fenomeni evolutivi.

Conclusioni

Brexu-cel rappresenta un'opzione terapeutica altamente efficace in pazienti con R/R MCL anche in presenza di fattori prognostici altamente sfavorevoli. La tossicità correlata a brexu-cel non è trascurabile soprattutto in soggetti pesantemente pretrattati e con carico di malattia elevato, e rende necessaria un'attenta selezione del paziente. Uno stretto monitoraggio clinico durante il follow-up è fondamentale per ridurre i rischi infettivi e prolungare la sopravvivenza di questa popolazione.

Conflitto di interessi: MN: travel support per Janssen e BeiGene; RF: consultant per Kite, Otsuka, Gilead, Novartis, Incyte. RF ha inoltre percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Acknowledgments: questo lavoro è stato realizzato con un contributo non condizionante di Gilead.

Bibliografia

1. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
2. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European mantle cell lymphoma network. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1386-94.
3. Bond DA, Switchenko JM, Villa D, et al. Early relapse identifies MCL patients with inferior survival after intensive or less intensive frontline therapy. *Blood Adv* 2021; 5: 5179-89.
4. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 770-8.
5. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1331-42.
6. US Food & Drug Administration. FDA approves brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Disponibile su: https://lc.cx/8_aw_a [ultimo accesso 23 gennaio 2025].
7. European Medicines Agency (EMA). Tecartus. Disponibile su: <https://lc.cx/mulI7N> [ultimo accesso 23 gennaio 2025].
8. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021; 138: 2499-513.
9. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood* 2023; 142: 865-77.
10. Drillet G, Lhomme F, De Guibert S, Manson G, Houot R. Prolonged thrombocytopenia after CAR T-cell therapy: the role of thrombopoietin receptor agonists. *Blood Adv* 2023; 7: 537-40.
11. Wesson W, Ahmed N, Davis JA, et al. Use of eltrombopag for post-CAR T cytopenias: a multi-institutional experience. *Blood* 2023; 142 (Suppl. 1): 2136-6.
12. 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.