



CAR-TALKING

News dal mondo CAR-T

Bologna, Royal Hotel Carlton
14 aprile 2023

Caso clinico

Dr. Enrico Orciuolo

Pisa

APRILE 2019



- 52 anni
- Linfadenopatie non dolenti
- Sintomatologia sistemica
- Non patologie cardiovascolari

BIOPSIA LINFONODO SOVRACLAVEARE SX

Linfoma diffuso a grandi cellule B (GCB type sec. l'algoritmo di Hans) (70%):
immunofenotipo: CD20+, CD10+, bcl-6+ (80%), bcl-2+ (>90%), c-myc (70%),
MUM1/IRF4-. Ki-67/MIB-1: 70%.

STADIAZIONE:

TC: linfonodi isolati e confluenti a sede **sovra-** ed in parte **sottoclaveare**, e a carico di tutte le stazioni linfonodali **addominali e retroperitoneali dell'addome sup.**, di diam. max 6 cm; mesentere diffusamente iperdenso come da pannicolite adiposa.

PET: ipercaptazione in sede linfonodale **paraclaveare giugolare inferiore sx, ili polmonari, ilo epatico, ventaglio mesenterico, paraaortico e paracavale e iliaca comune bil** (SUV max 14.4).

DLBCL stadio IIIA (A-A), IPI (low risk) e R-IPI (good risk)

4 cicli R-CHOP like (**R-DA-EPOCH**)



Rivalutazione ad interim

TC TB: **riduzione** dimensionale di tutte le linfadenomegalie descritte in ambito addominale. **Persistenza** di linfonodi ingranditi subcentimetrici nel ventaglio mesenteriale, in sede retroperitoneale celiaco-mesenterica, paraaortica e intercavaoartica



+ 2 cicli **R-DA-EPOCH**

I LINEA
MAG-NOV
2019

GENNAIO 2020

Rivalutazione al termine I linea:

TC:

- **Incremento** dimensionale linfonodi **mediastinici** (paratracheali alti e bassi a dx e sottocarenali) ed **ilari** a dx.
- Stazionari i linfonodi modestamente ingranditi in corrispondenza del ventaglio mesenteriale e lungo i grossi vasi retroperitoneali con asse corto subcentimetrico, a tratti parzialmente confluenti (in sede paraaortica sx).

PET:

- Scomparsa delle linfadenopatie a sede latero-cervicale/sovraclaveare sn, ilare epatica/ceiaca, paraortica sn, intercavoortica ed iliaca comune.
- **Comparsa** di ulteriori aree ipermetaboliche di verosimile pertinenza linfonodale a sede **bronco-polmonare parailare inferiore dx (SUVmax 11)** e **sottocarenale (SUVmax 10)**.
- Ridotte come estensione e numero le linfadenopatie localizzate nel contesto del ventaglio mesenteriale.
- **Invariate** le linfadenopatie **mediastiniche a sede ilare bilaterale (SUVmax 12.1)**.

- I ciclo **R-DHAOx**
- Il ciclo **R-DHAOx** + Stamino-aferesi (recupero di 6.8×10^6 CD34+).

II LINEA
FEB-GIU
2020

Rivalutazione ad interim:

TC:

- ✓ **Riduzione** delle linfadenopatie mediastiniche (in particolare in sede paratracheale dx) ed in sede ilare destra.
 - ✓ **Riduzione** ispessimenti peribroncovasali ipodense nodulari/ pseudonodulari perilari bilaterali.
 - ✓ **Riduzione** linfadenopatie in ambito mesenteriale.
-
- III ciclo **R-DHAOx**

LUG-SET 2020

Rivalutazione di malattia post II linea

- Ecografia TB: conferma stabilità della risposta ottenuta

Avvio a procedura Work up pre-trapiantologico

- Valutazione pneumologica e spirometrica
 - Rx torace
 - Rx seni paranasali
 - Valutazione cardiologica
-

OTTOBRE 2020

PET di rivalutazione PRE AUTO-TMO:

- **Riduzione** captazione linfadenopatie a **sede ilare bilaterale (SUVmax 5.8 vs 12.1)**, **sottocarenale (SUVmax 5.3 vs 10)** e **brucopolmonare parailare inferiore dx (SUVmax 10 vs 11)**.
- **Scomparse** le aree di focale ipermetabolismo glucidico segnalate nel controllo precedente in corrispondenza del ventaglio mesenteriale.
- **Permane** area di sfumato ipermetabolismo glucidico a sede addominale mediana/paramediana sn (SUVmax 4.8), di difficile interpretazione per l'interferenza dell'aspecifico accumulo intestinale del radiofarmaco.

**PARTIAL RESPONSE (PR)**

Paziente con residua chiara evidenza di patologia in **sede sottocarenale e ilare toracica**

OTTOBRE 2020

Non confermata idoneità alla procedura AUTO-TMO



Avviato a percorso **CAR-T** (Tisagenlecleucel)

Eleggibilità del paziente a terapia con Kymriah/ Tisagenlecleucel

Caratteristiche cliniche:

1. ≥ 18 anni
2. ECOG PS 0-1
3. Aspettativa di vita > 12 settimane
4. >2 precedenti linee di terapia

Comorbidità:

1. Non infezione HBV/HCV o HIV+
2. Non malattie infiammatorie o infettive in corso
3. Non storia recente di patologie autoimmuni o terapia sistemica immunosoppressiva
4. Non storia recente di TVP o EP

Funzione d'organo:

1. Non affezioni SNC
 2. Conservata funzionalità polmonare
 3. Buona funzionalità epatica
 4. Funzione cardiovascolare conservata
 5. Buona funzionalità renale
 6. Buona riserva midollare
-

NOVEMBRE 2020

Procedura di LINFOCITO-AFERESI con raccolta di 3×10^8 CD3

Eco TB pre CAR-T: **Linfonodo ipoecogeno**, senza ilo vascolare apprezzabile al **giugulo sx (sottocarenale)** di 6.8 x 3.7 mm.

Non altri linfonodi patologici nel retroperitoneo, inguinali, ascellari, sovra e sottoclaveari e laterocervicali bilaterali.

RICOVERO (11 gg)

DICEMBRE 2020

- Chemioterapia di Linfocitodeplezione con **FLU-CTX** in 3 giorni consecutivi (somministrazione di Fludarabina 25 mg/mq e Ciclofosfamide 250 mg/mq)
- Wash-Out: 2 gg
- Reinfusione di un totale di 3×10^8 cellule T vitali CAR-positive (Volume totale sacca: 13 ml)

Non necessità di accesso a cure intensive.

CRS grado 1

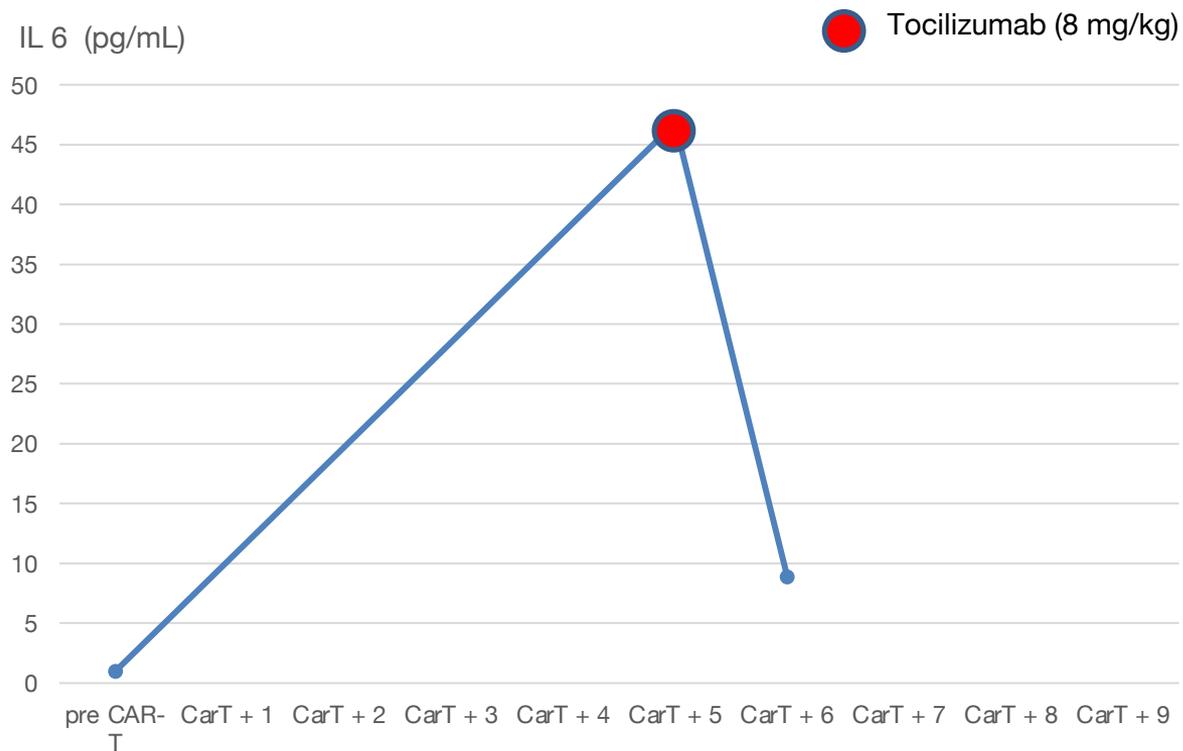
- Dal giorno + 2 post infusione insorgenza di **IPERPIRESSIA**.
- Iperpiressia poco responsiva a FANS/Paracetamolo.
- Al persistere della sintomatologia febbrile al giorno + 5 post-infusione somministrazione di 1 sola dose di Tocilizumab (anti-rIL6, 8 mg/kg) con completa risoluzione del quadro febbrile al giorno + 6.

ICANS grado 0

Non sintomatologia neurologica.

Rivalutazione Imaging con Eco Collo al giorno +5 post-infusione:

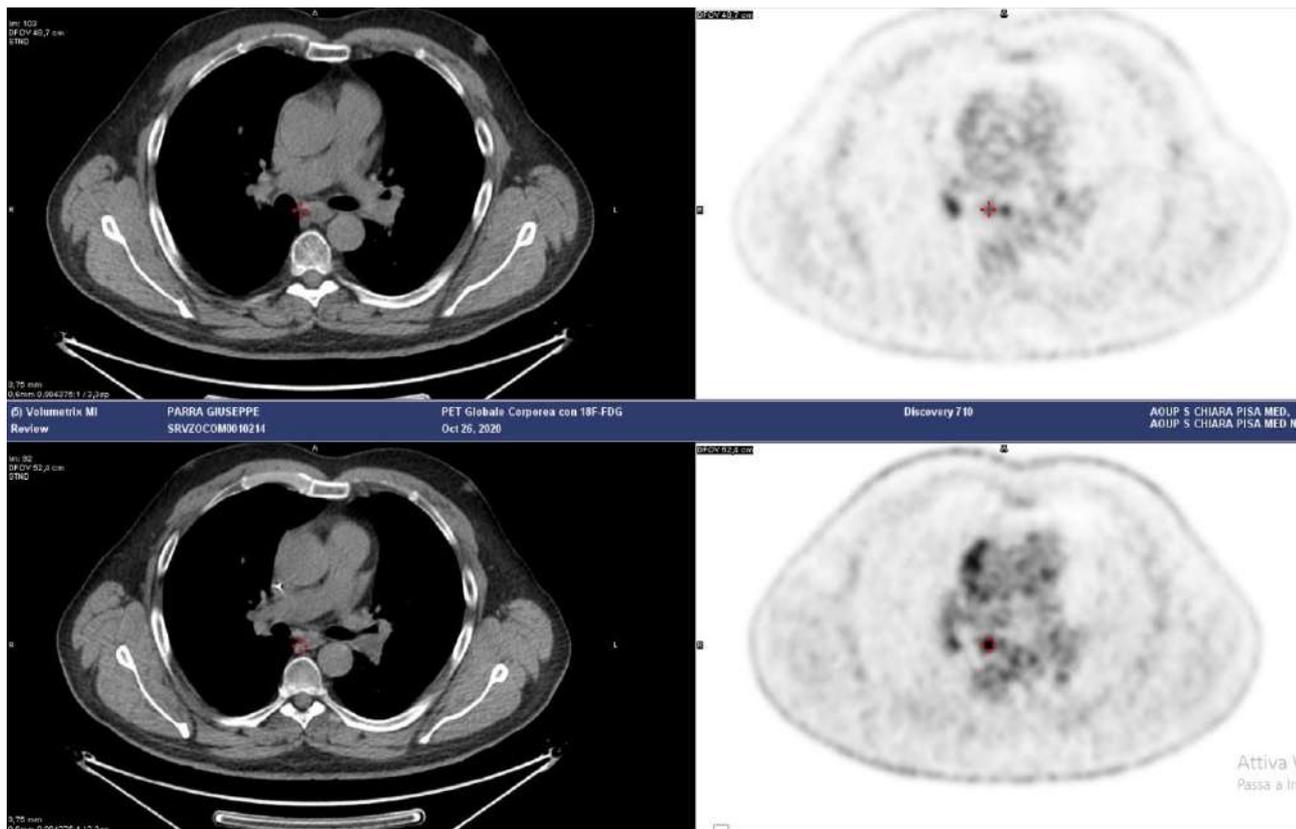
- invariato linfonodo al giugulo sx, con *reazione iperrecogena "attorno"*.



Rivalutazione imaging ad **1 mese** dalla terapia:

PET/TC:

- Residua captazione in ambito linfonodale paratracheale superiore dx, paratracheale inferiore dx e sx, ilare bilaterale, carenale, sottocarenale e sottoilare bil.
 - Scomparsa delle restanti ipercaptazioni in tutte le altre strutture corporee studiate con particolare riferimento in ambito polmonare e mesenteriale.
-



Rivalutazione imaging a **3 mesi** dalla terapia:

PET:

- **Scomparsa** di ipercaptazione paratracheale superiore dx, paratracheale inferiore dx e sx, ilare bilaterale, carenale, sottocarenale e sottoilare bil.
- Niente da segnalare a carico delle altre strutture corporee studiate.

TC:

- Stabilità morfologica e dimensionale dei linfonodi a sede paratracheale superiore e inferiore destra, ilare destra e sinistra, prevascolaree sottocarenale (dim max 14x14 mm ex 68x 37 mm pre CAR-T).
- Non nodularità di nuova insorgenza negli altri reperti corporei esaminati

REMISSIONE COMPLETA di malattia

Rivalutazione imaging a **6 mesi** dalla terapia con indagine TC e PET invariata.

Rivalutazioni imaging TC e PET ad **1 anno** e a **2 anni** dalla terapia con indagini TC e PET, confermano stabilità della malattia.

Confermata REMISSIONE
COMPLETA

CONCLUSIONI:

- Il trattamento con terapia cellulare CAR-T (Tisagenlecleucel) si è dimostrato efficace nel trattamento di DLBCL r/r in terza linea di terapia.
 - Non significativi eventi avversi neurologici (ICANS 0) e CRS grade 1 controllata con una sola somministrazione di tocilizumab.
 - Non necessità di accesso a cure intensive e rianimatorie.
 - Confermata Remissione Completa di patologia a 2 anni dal trattamento, in assenza di eventi avversi.
-

Azienda Ospedaliera Pisana

CAR-T TEAM

UO Ematologia

Dr. Enrico Orciuolo
Dr. Matteo Pelosini
Dr. Edoardo Benedetti
Prof.ssa Sara Galimberti

UO Medicina Trasfusionale

Dr. Alessandro Mazzoni
Dr.ssa Irene Bianco
Dr.ssa Cecilia Nencini

Laboratorio manipolazione cellulare

Dr.ssa Maria Bulleri
Dr.ssa Rossella Giannelli

UO Rianimazione S. Chiara

Dr. Luigi De Simone
Dr.ssa Katia Valentini

UO Farmacia Ospedaliera

Dr.ssa Ielizza Desideri
Dr.ssa Cristina Martinelli

UO Cardiologia 1

Dr.ssa Maria Grazia Delle donne

UO Neurologia

Prof. Filippo Baldacci

UO Neuroradiologia

Prof. Mirco Cosottini
Dr.ssa Ilaria Trivelli

