



#SEN.R2024

Reunión Anual
**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
NEURORRADIOLOGÍA**

7 - 9 de noviembre de 2024 • SAN SEBASTIÁN

SEDE: Hotel Barceló Costa Vasca

**Manejo radiológico de nuevos tratamientos
contra el cancer, terapia CART**

Laura Oleaga
Servicio de Radiología
Hospital Clínic Barcelona



El puente conecta dos orillas,
la imagen cerebral une la mente y la ciencia

*Zubiak aldeak lotzen ditu;
garun-irudiak, adimena eta zientzia*



Objetivos



Explicar el concepto de terapia con células T modificadas (CAR-T)



Definir y diferenciar los tipos de toxicidad que pueden presentarse con la terapia CAR-T

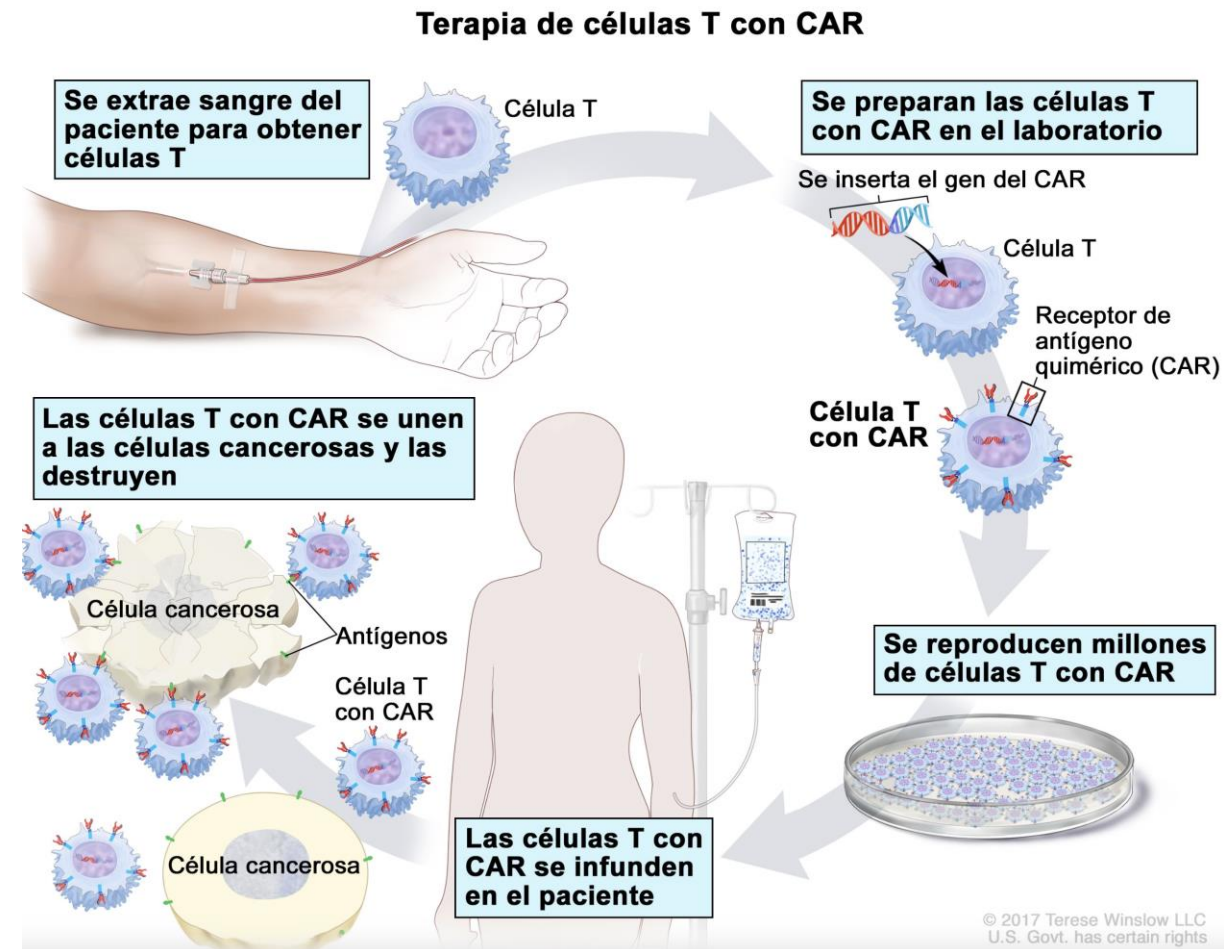


Revisar los hallazgos en imagen asociados con la neurotoxicidad inducida por terapia CAR-T

TERAPIA DE CÉLULAS T CON RECEPTORES QUIMÉRICOS DE ANTÍGENOS

CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T-CELL THERAPY

- La terapia con células CAR T consiste en la extracción de linfocitos T del propio paciente y la manipulación genética ex vivo de estas células para crear receptores recombinantes con funciones de unión al antígeno y activación de células T.
- Una vez modificadas (generalmente con la ayuda de un vector viral), las células CAR T se reintroducen en el paciente, después de que este haya recibido un régimen preparatorio inmunosupresor, donde actúan como un medicamento vivo, reconociendo antígenos y amplificándose en la sangre periférica.
- Las células CAR T llegan al tumor, identifican y eliminan las células tumorales que expresan el antígeno correspondiente.



Aplicaciones Terapia CAR T



Inicialmente, se aprobaron terapias para procesos hematológicos malignos (linfoma, leucemia) de células B que expresan CD19 en la superficie celular.



Actualmente, existen numerosos ensayos clínicos para agentes dirigidos a otros antígenos en enfermedades hematológicas, como el BCMA en el mieloma múltiple.



Además, se están desarrollando agentes con efecto sobre tumores sólidos, como el glioblastoma, con células dirigidas contra EGFRvIII, IL13R α 2 y HER2.



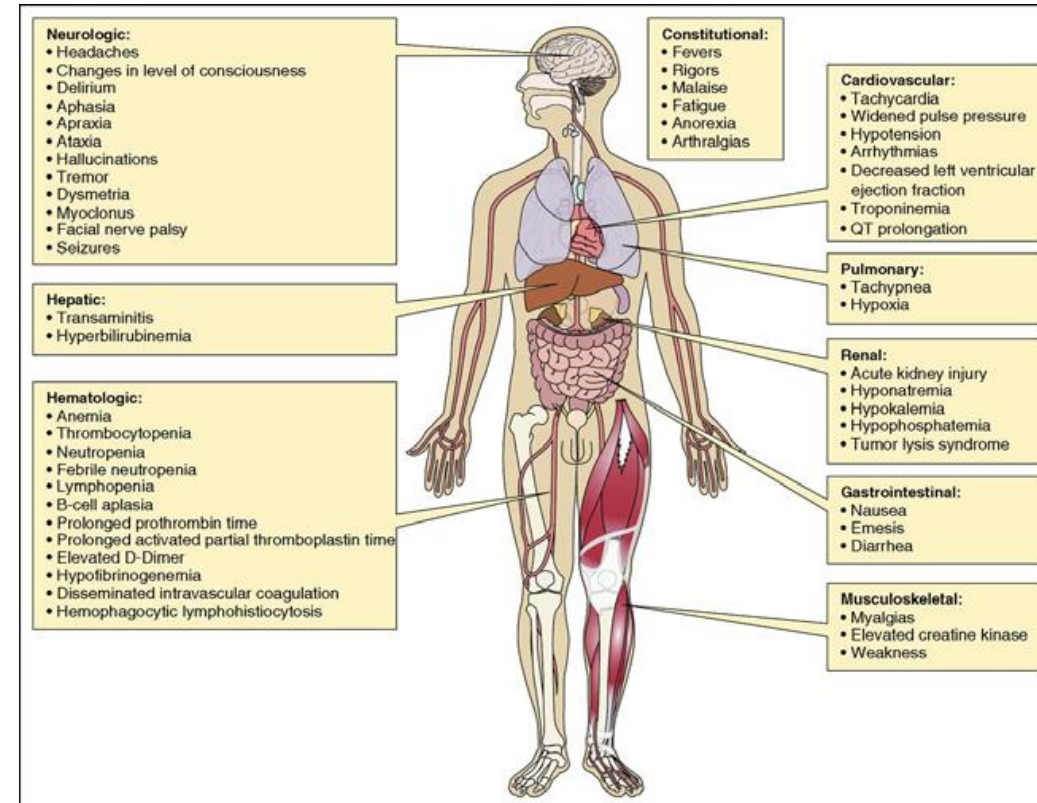
También hay agentes dirigidos a malignidades de células T, incluyendo CD7, CD99 y V β 8. El CD7 es una glicoproteína transmembrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se expresa en una alta proporción de leucemias linfoblásticas agudas de células T (LLA-T) y linfomas de células T.

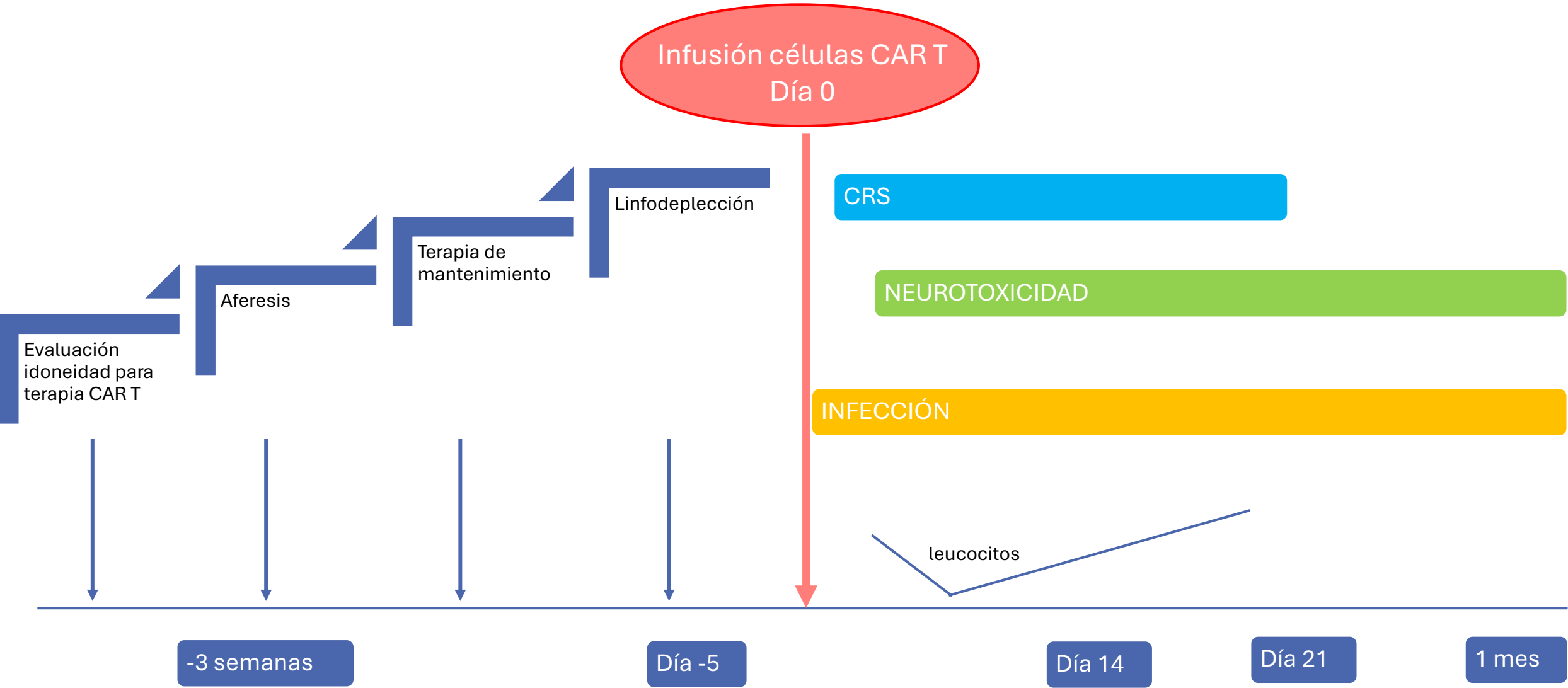
Toxicidad por activación de células T

- Síndrome de liberación de citoquinas (CRS).
 - Frecuencia 60%-93%
 - 2-3 días después de la infusión
 - Fiebre, inestabilidad hemodinámica, afectación de órganos
- Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.(ICANS) (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).
 - Frecuencia 40%-64%
 - 4-5 días después de la infusión
 - Cefalea, confusión, alucinaciones
- Hemofagocitosis.Linfohistiocitosis/Síndrome de activación de macrófagos.

Brudno J.N. *Blood*. 2016; 127:3321–30

Smith D.A. *Radiology* 2022; 302:438-445





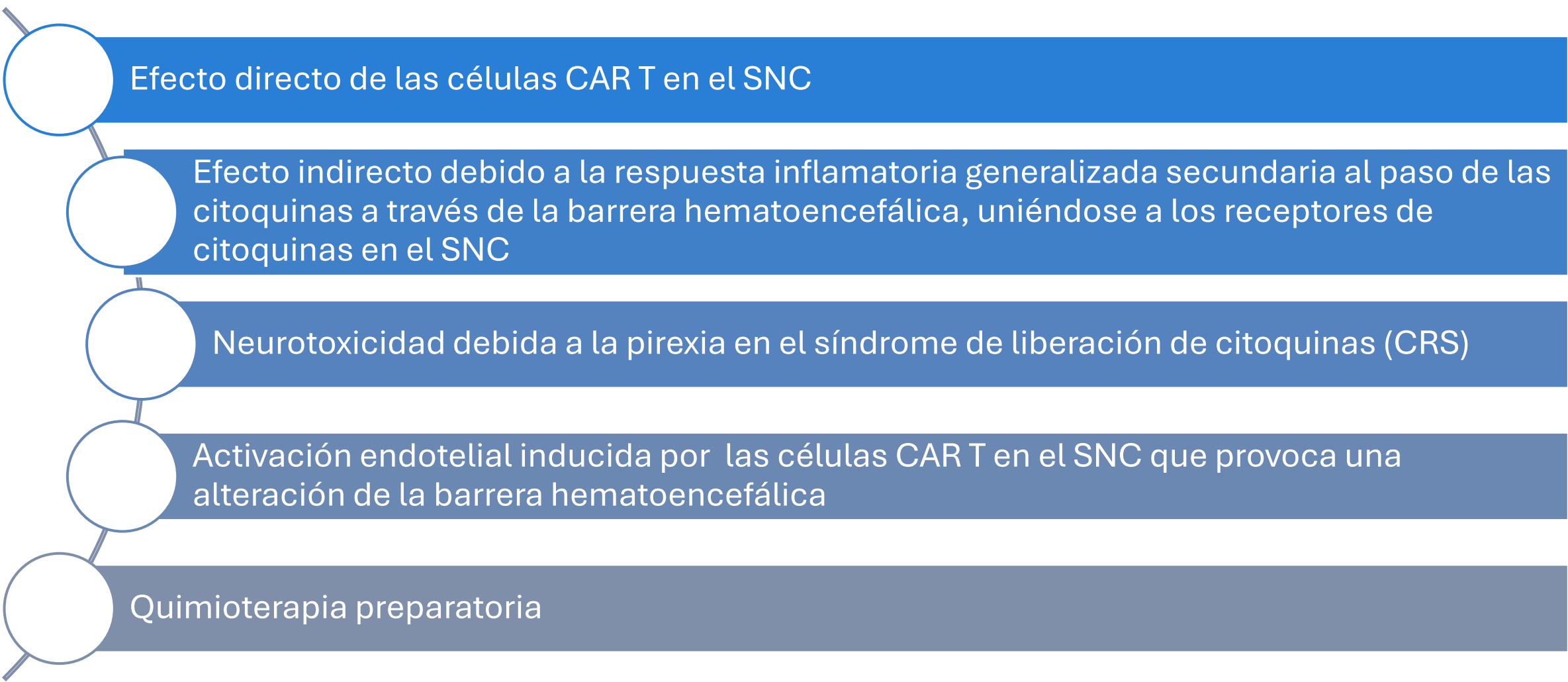
Gravedad del síndrome de liberación de citoquinas

- Carga tumoral previa al tratamiento
- Intensidad del régimen de linfodeplección
- Dosis de células T y grado de expansión de células T
- Tipo de agente utilizado

American Society for transplantation and cellular therapy consensus grading of cytokine release syndrome (CRS).

CRS parameter*	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever[†]	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Hypotension[‡]	None	With either: Not requiring vasopressors	Requiring one vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
Hypoxia[§]	None	And/or[†] Requiring low-flow nasal cannula [^] or blow-by	Requiring low-flow nasal cannula [^] , facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP ^{**} , intubation and mechanical ventilation)

Mecanismos de neurotoxicidad (ICANS)



Efecto directo de las células CAR T en el SNC

Efecto indirecto debido a la respuesta inflamatoria generalizada secundaria al paso de las citoquinas a través de la barrera hematoencefálica, uniéndose a los receptores de citoquinas en el SNC

Neurotoxicidad debida a la pirexia en el síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

Activación endotelial inducida por las células CAR T en el SNC que provoca una alteración de la barrera hematoencefálica

Quimioterapia preparatoria

ICANS hallazgos en neuroimagen

- La mayoría de los pacientes con ICANS presentan estudios de imagen normales, especialmente si la neurotoxicidad es leve.
- En neurotoxicidades grados 3 y 4 es más frecuente encontrar alteraciones en neuroimagen.
 - ICANS grave (grados 3-4 según las escalas de clasificación NCI-CTC) puede ocurrir en hasta el **31 %** de los pacientes que reciben células CAR T anti-CD19 y en el **9 %** de los pacientes con mieloma múltiple que reciben terapia con células CAR T anti-BCMA.

Grados ICANS

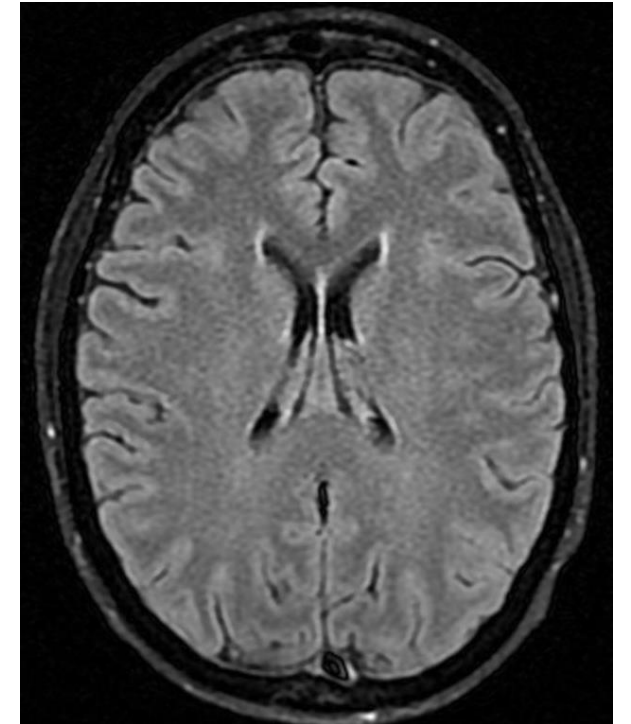
Sievers S. Front Oncol. 2020; 10:885

TABLE 5 | American Society for transplantation and cellular therapy consensus grading of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome for adults.

Neurotoxicity domain [‡]	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score [^]	7–9	3–6	0–2	0 (patient is unarousable and unable to be evaluated for ICE)
Depressed level of consciousness [†]	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse or stupor or coma
Seizure	Not applicable	Not applicable	Any focal or generalized clinical seizures that resolves rapidly or non-convulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizures (>5 min); or Repetitive clinical to electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings [Ⓢ]	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Raised intracranial pressure/cerebral edema	Not applicable	Not applicable	Focal/local edema detected by neuroimaging [¶]	Diffuse cerebral edema detected by neuroimaging, decerebrate or decorticate posturing, or cranial nerve VI palsy, or papilledema; or Cushing triad

Protocolo de imagen

- Resonancia Magnética protocolo estándar
 - T1-T2-FLAIR-DIF-SWI-T1+gad
 - Contraste para identificar enfermedad leptomeníngea
- RM cerebral previa a la terapia para ayudar a diferenciar hallazgos agudos de crónicos
- RM cerebral seguimiento ICANS grado 3 y 4



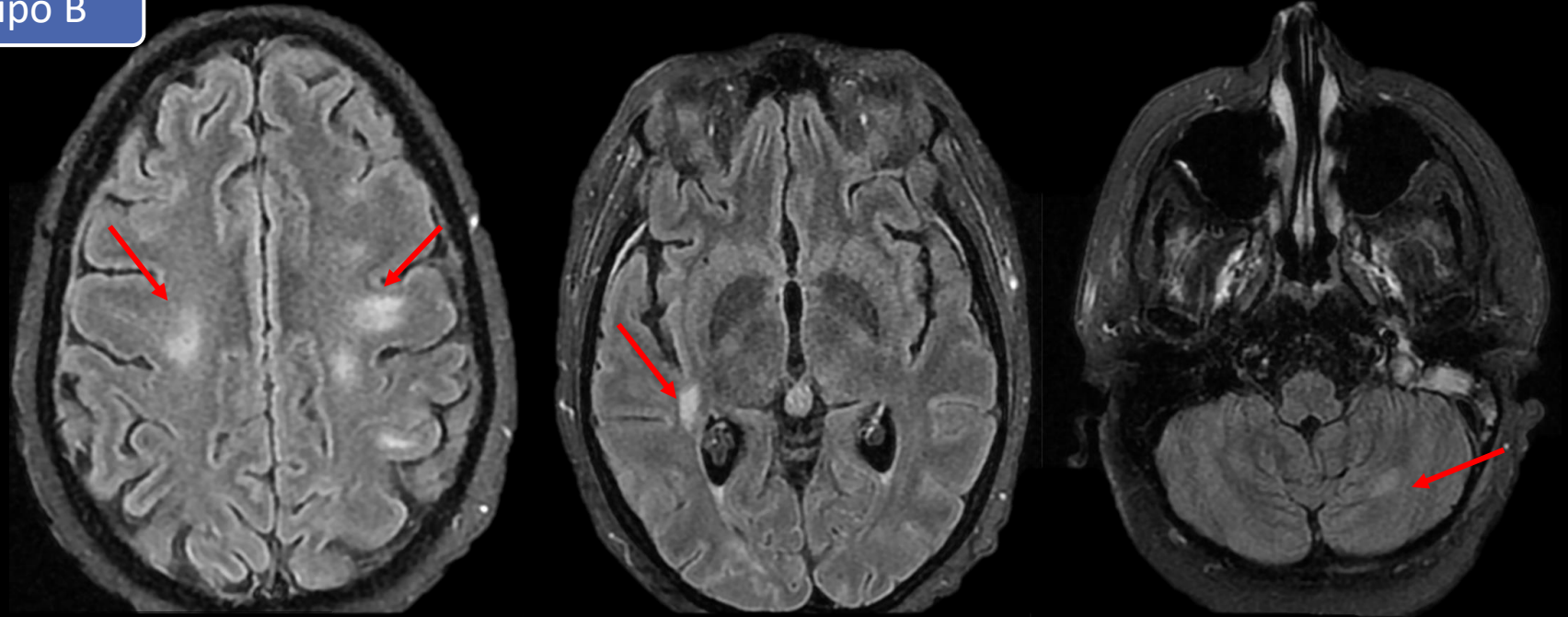
ICANS Patrones en imagen

- Hiperintensidades en sustancia blanca con o sin realce
- Hiperintensidades en esplenio cuerpo calloso, tálamos, protuberancia y médula reversibles
- Lesiones isquémicas
- Edema cerebral
- Edema bitalámico
- Focos de microhemorragia
- Realce leptomeníngeo
- LMP
- PRES
- Áreas de restricción cortical con posterior atrofia (poco frecuente)

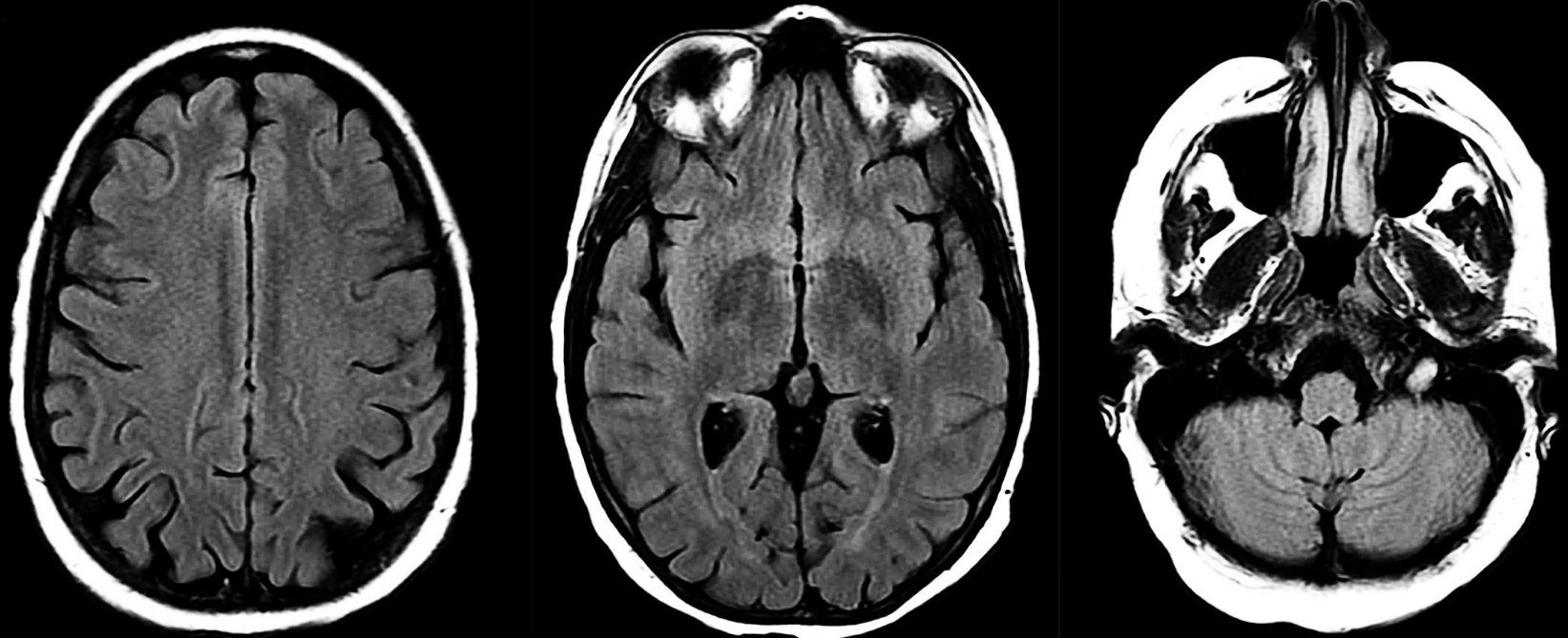
38a. Linfoma de células grandes tipo B

17 días después
del inicio de la
terapia CAR T

ICANS Grado 4

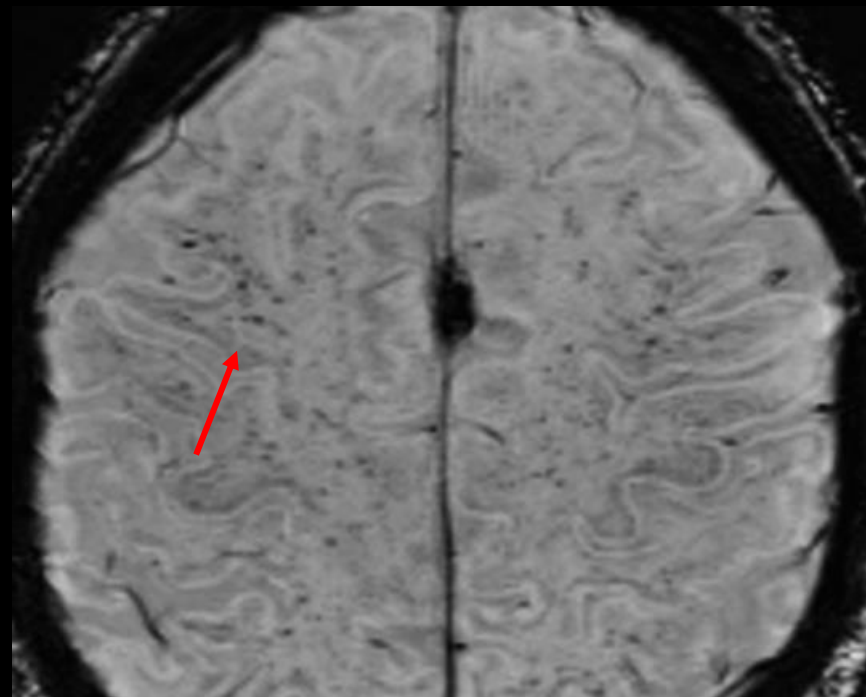
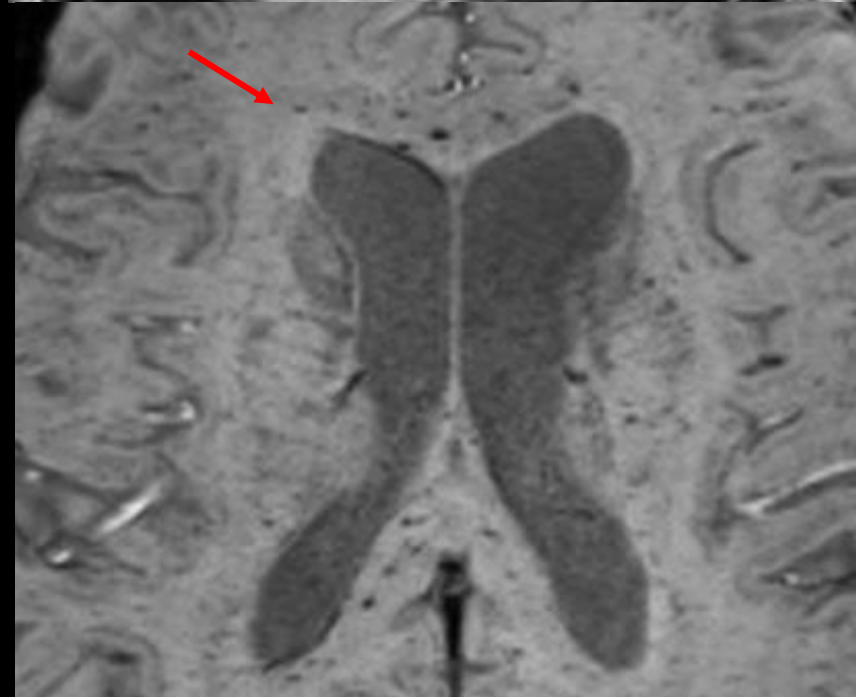
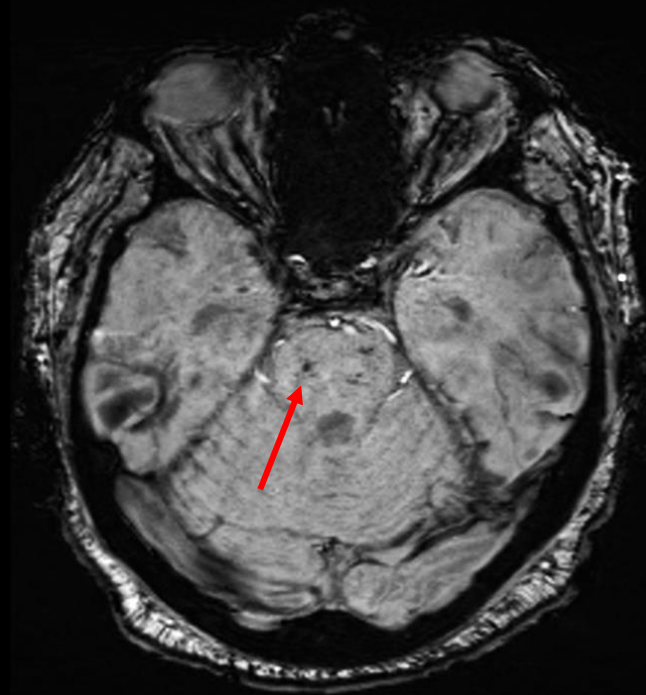
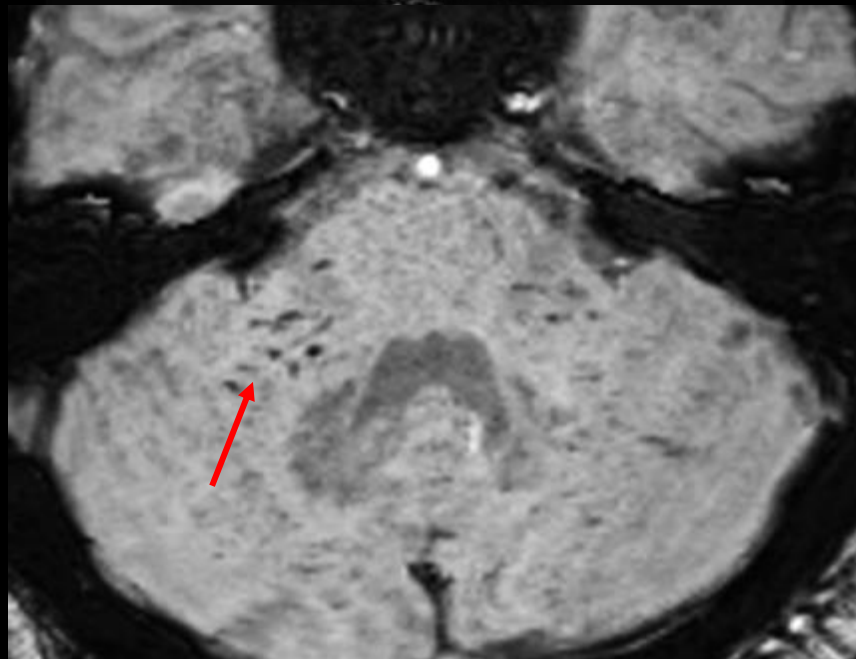


RM basal previa
al inicio de la
terapia CAR T

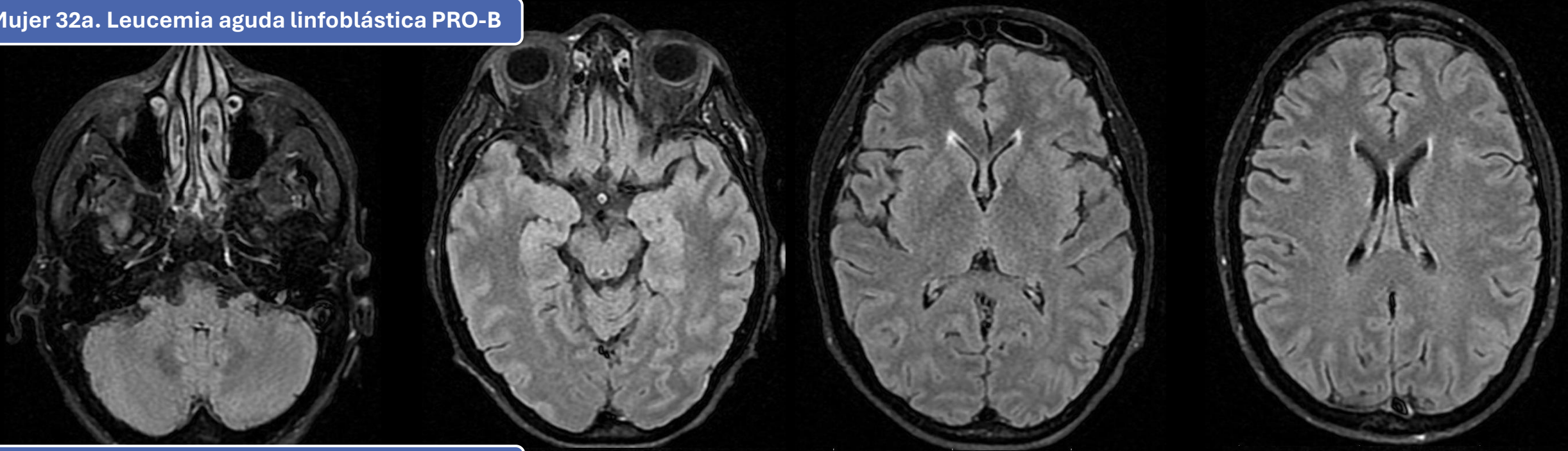


ICANS
GRADO 1

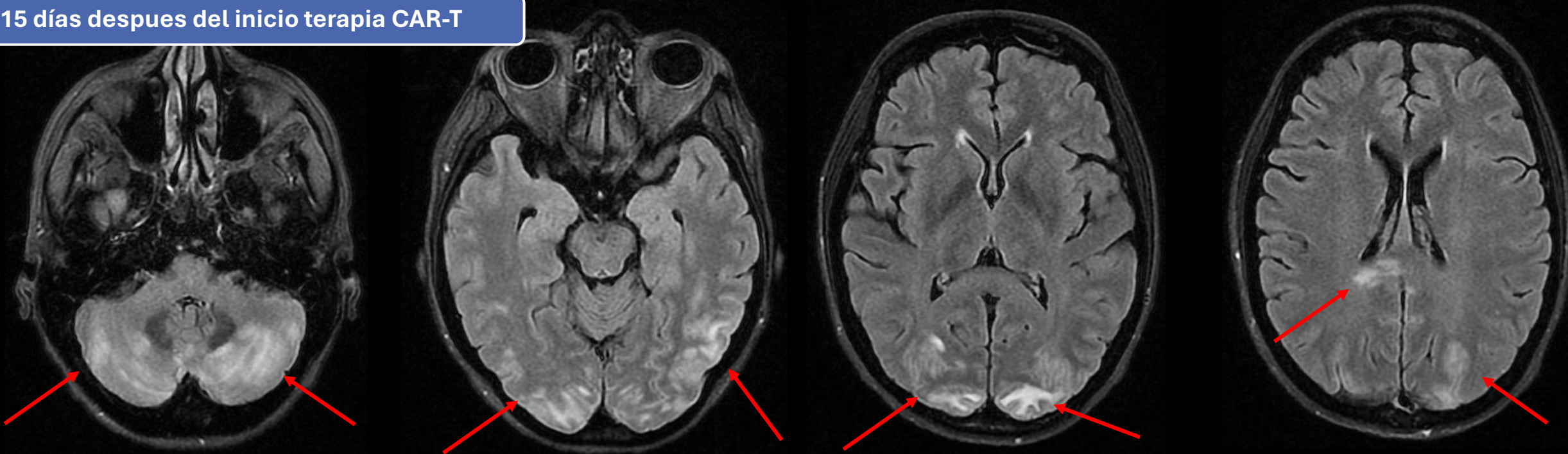
RM 12 días
después
del inicio
de la
terapia
CART



Mujer 32a. Leucemia aguda linfoblástica PRO-B



15 días después del inicio terapia CAR-T



Varón 27 a. Leucemia linfoblástica aguda tipo B

12 Abril 2022
terapia CAR T

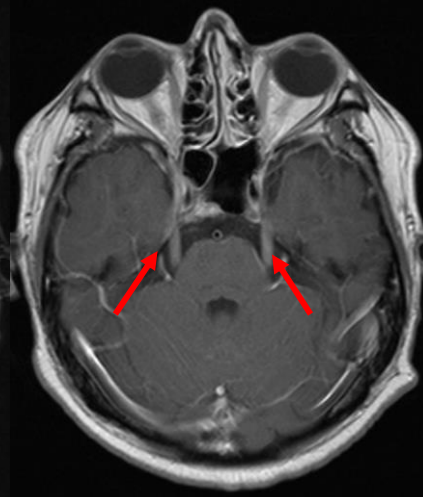
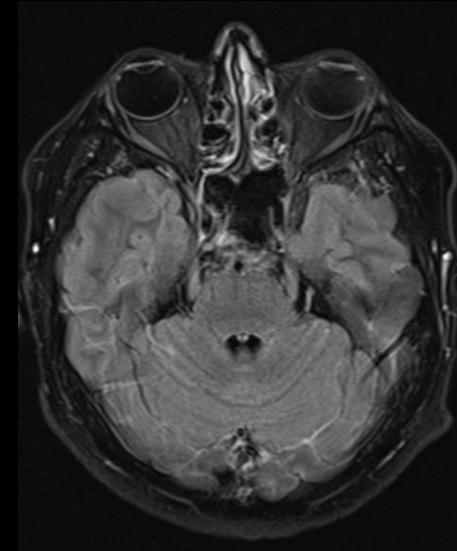
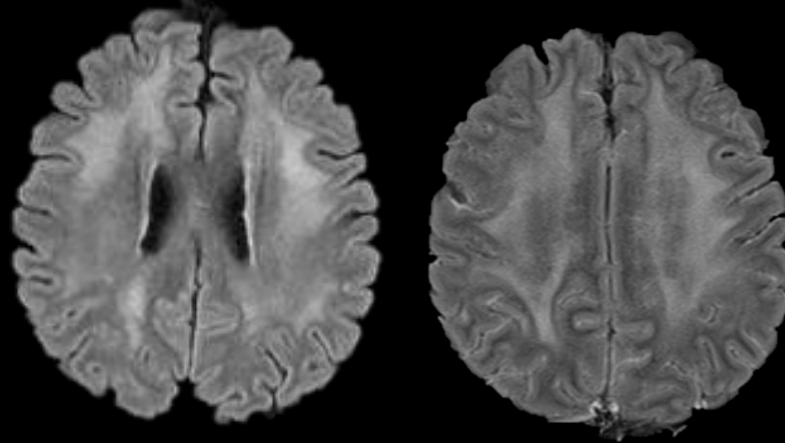
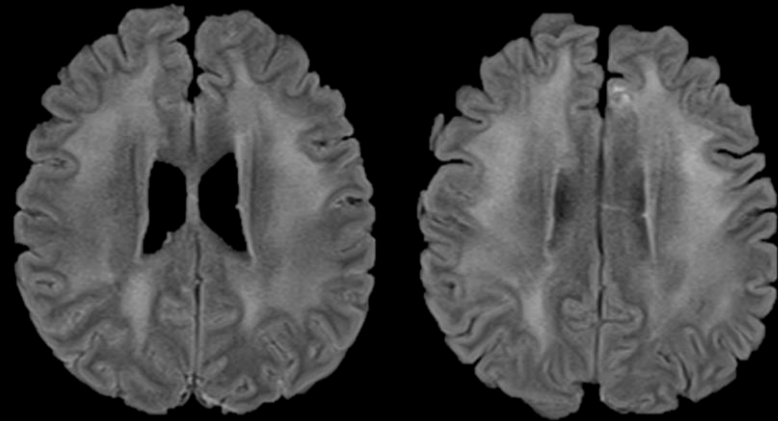


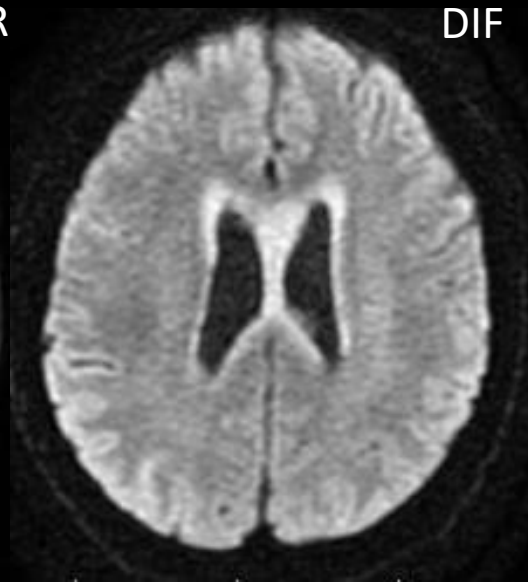
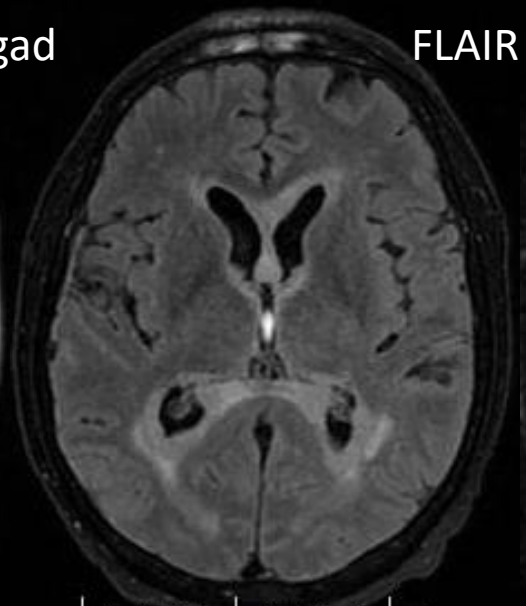
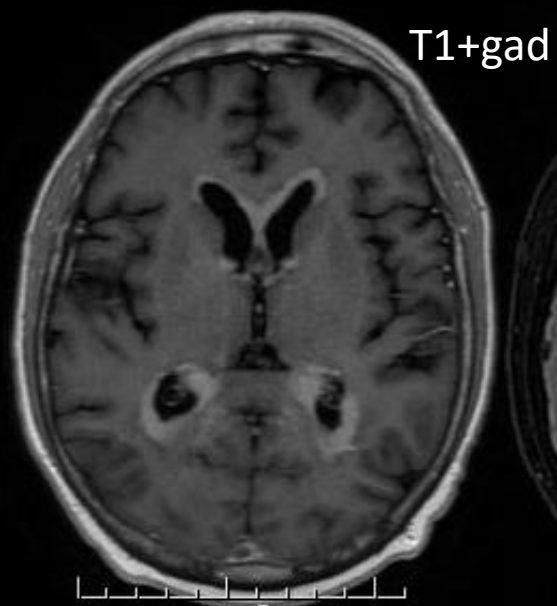
ICANS grado 1

24 Marzo 2022 RM pretratamiento

19 Enero 2023 LCR recidiva

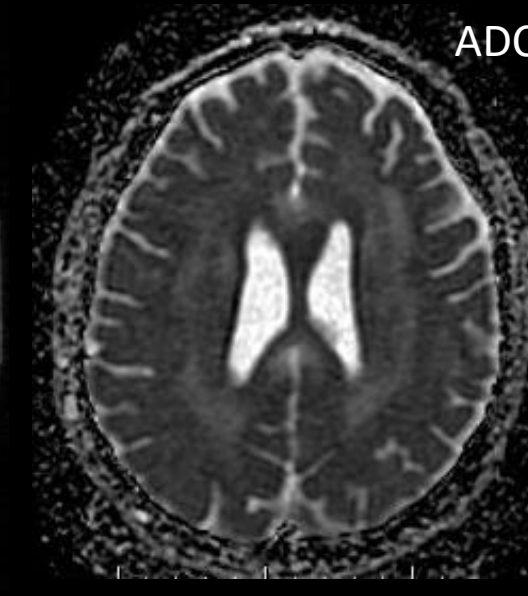
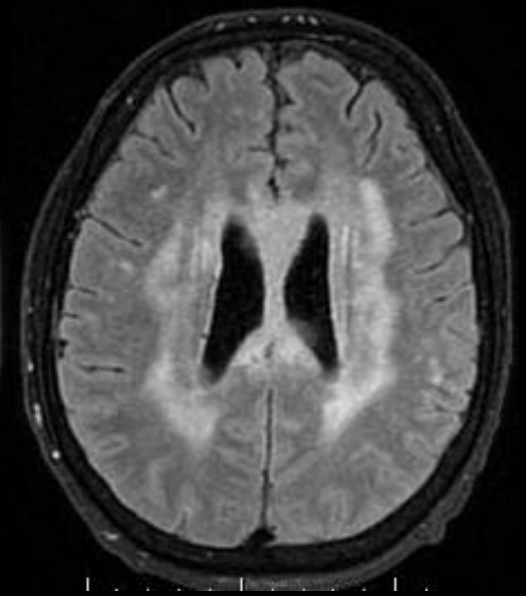
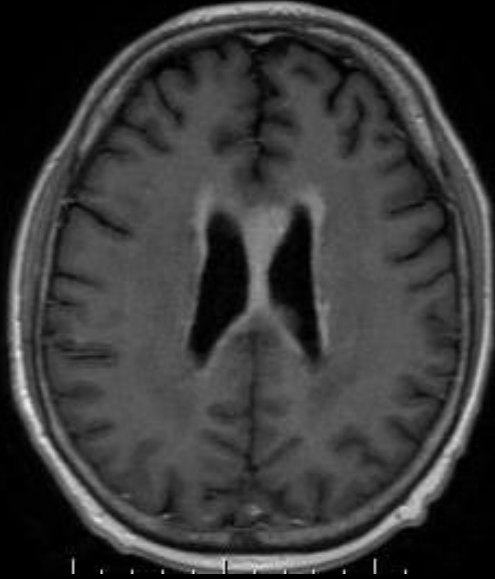
25 Abril 2022 RM postratamiento





Varón 57a. Linfoma de células del Manto

4 Agosto 2021 RM pretratamiento

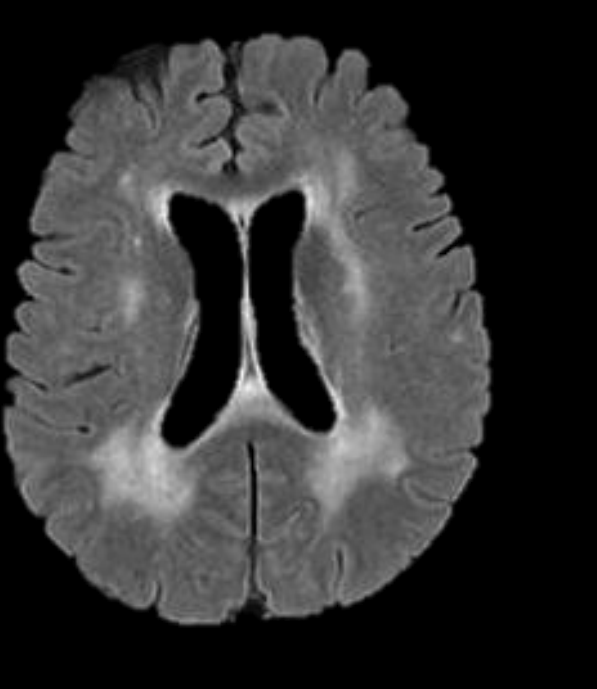
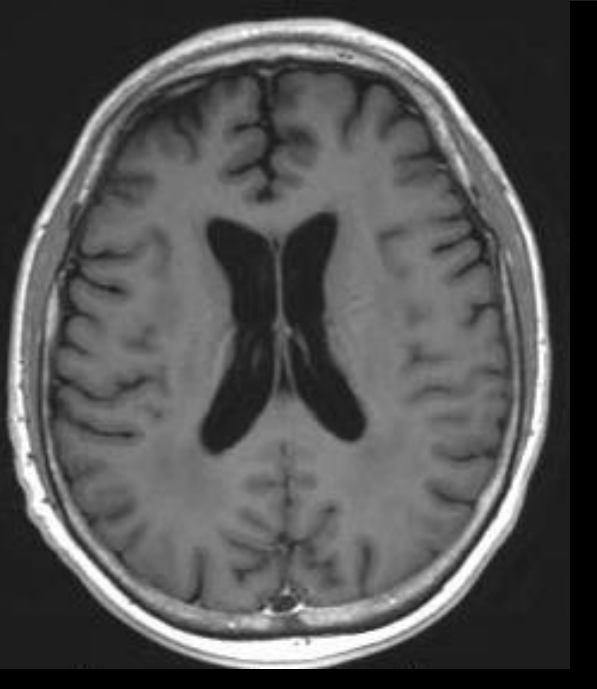
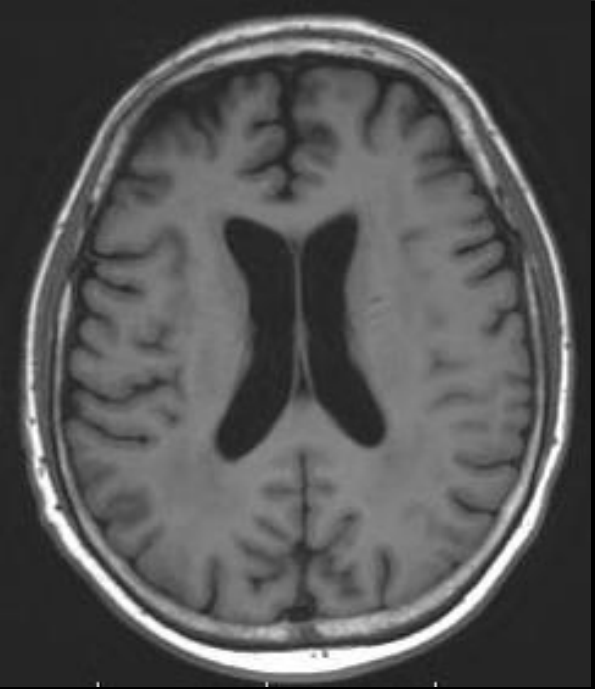
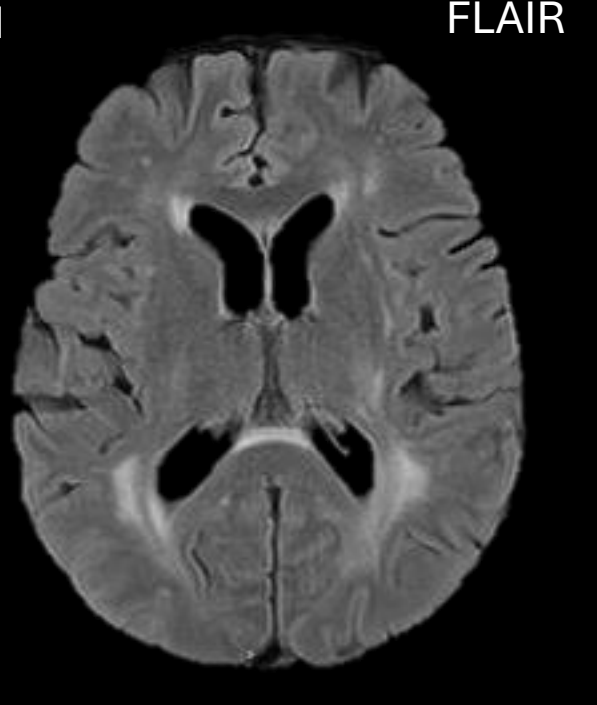
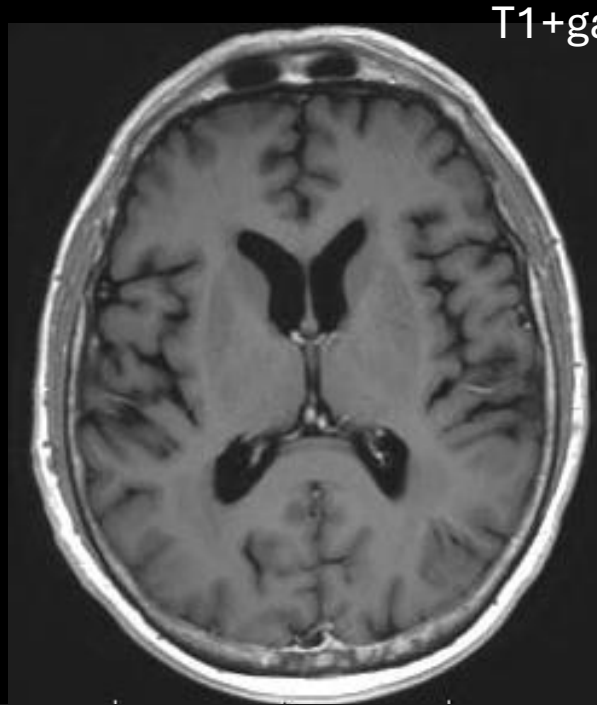


12 Agosto
2021 Terapia
CAR T

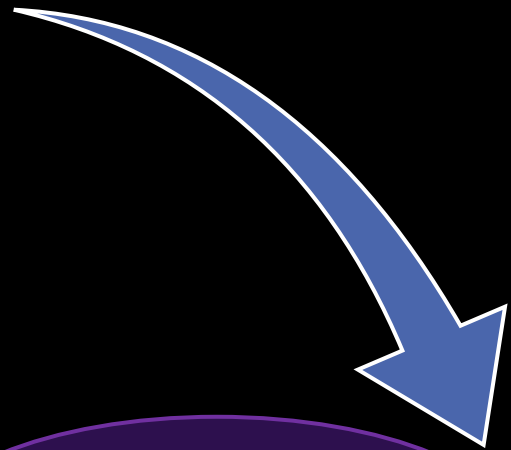


ICANS 1

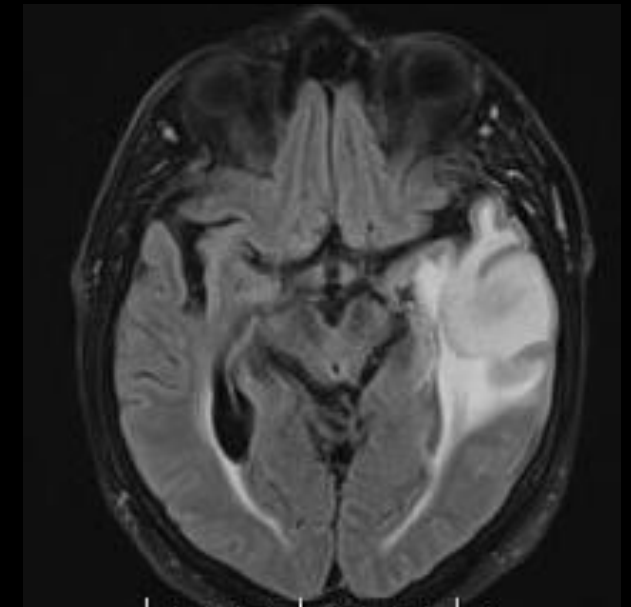
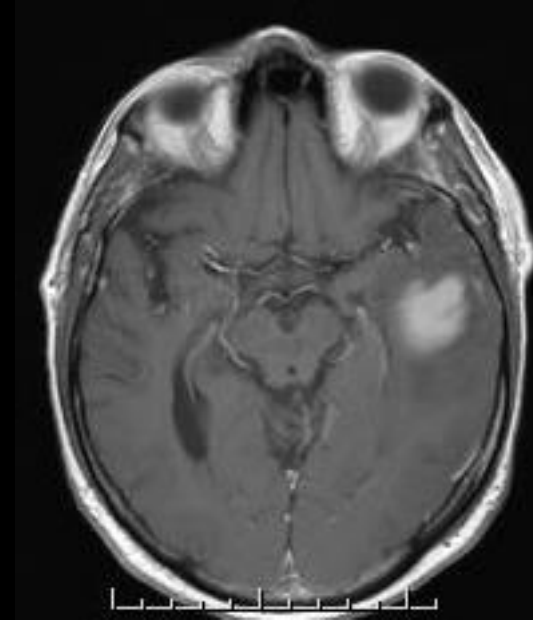
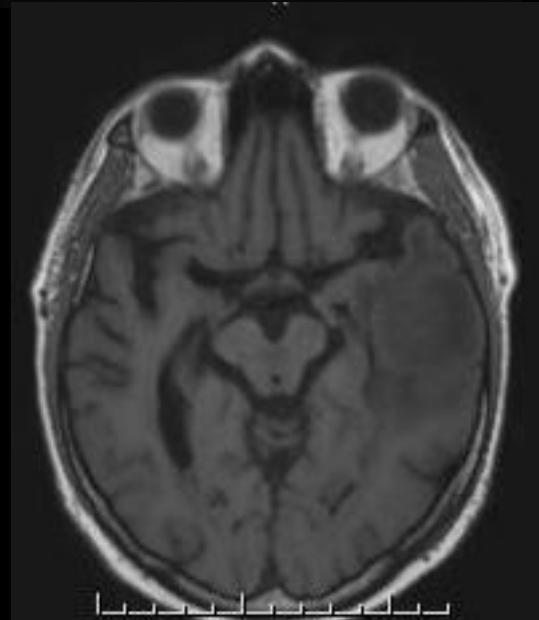
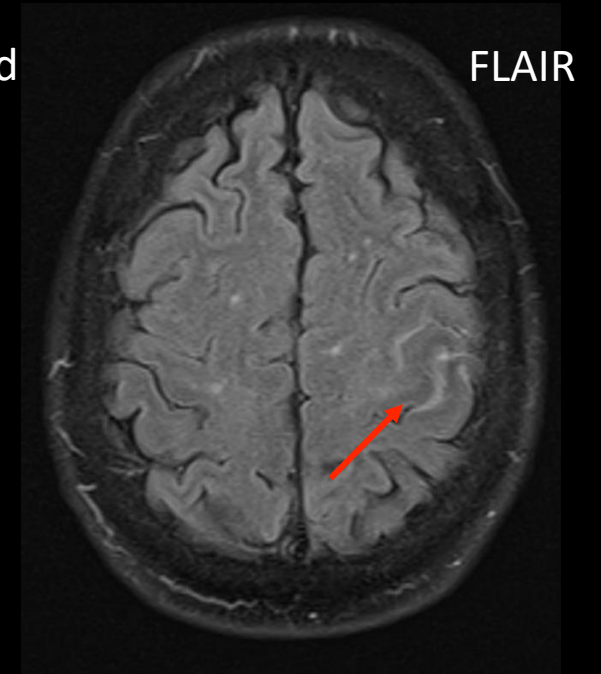
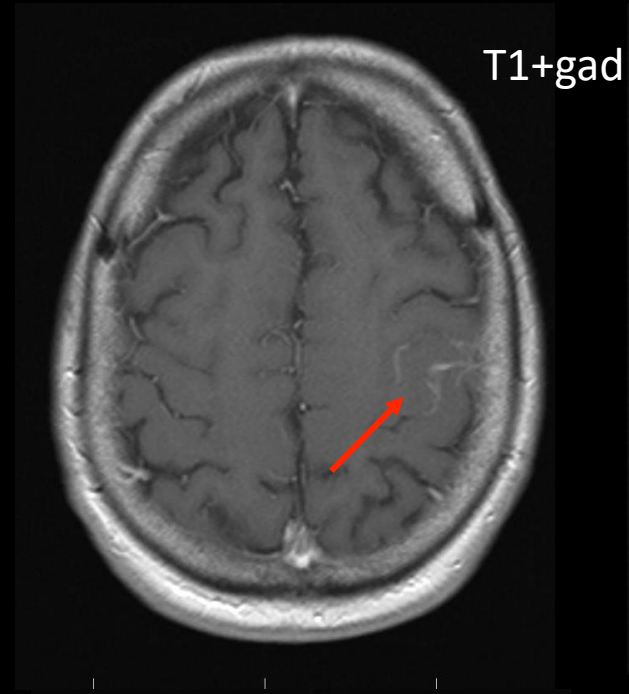
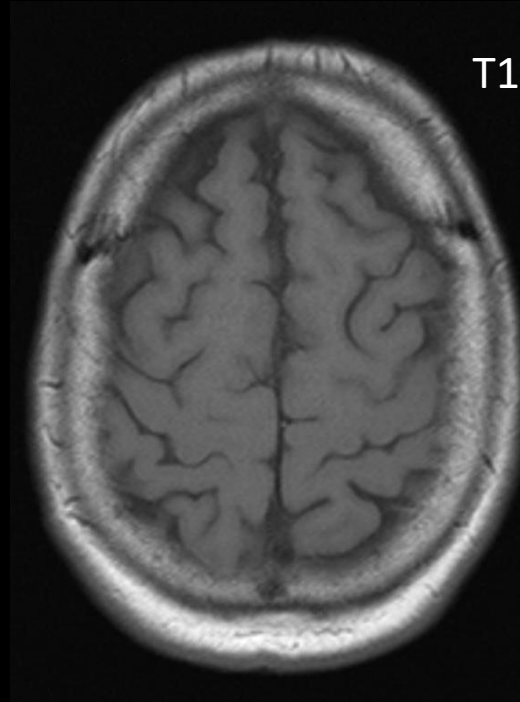
14 Septiembre 2021 RM
postratamiento



Febrero 2023 relace
lepomeníngeo. PL infiltración
por linfocitos B



Mayo 2023
progresión
parenquimatosa



Otros efectos adversos

Síndrome de lisis
tumoral

Transformación
maligna de células T
modificadas (cancer
células T secundario 1-2 años
tras terapia)

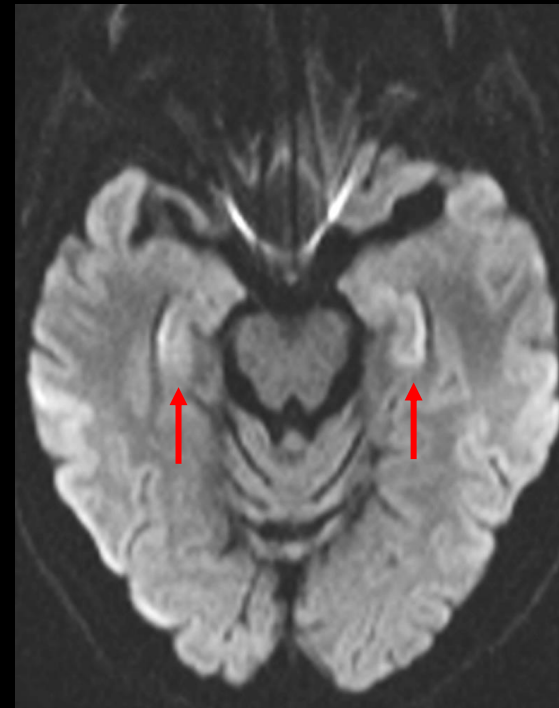
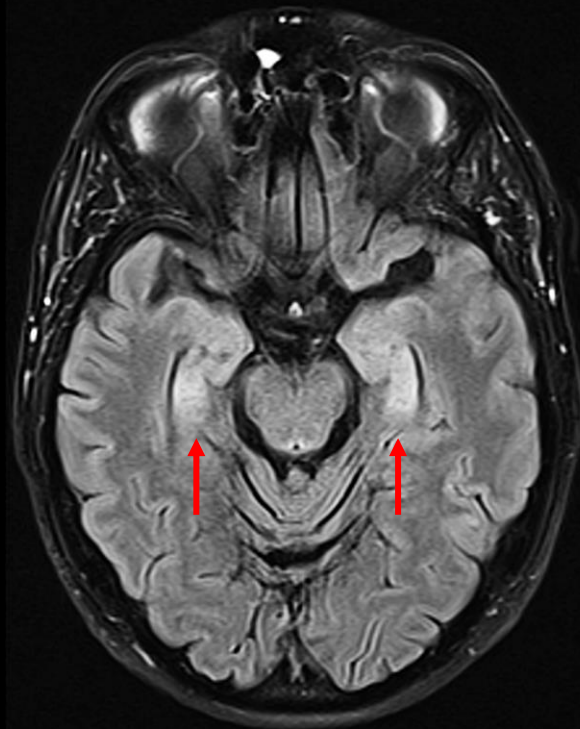
Generación de
retrovirus o lentivirus
competentes para la
replicación

Reacciones a
transfusiones

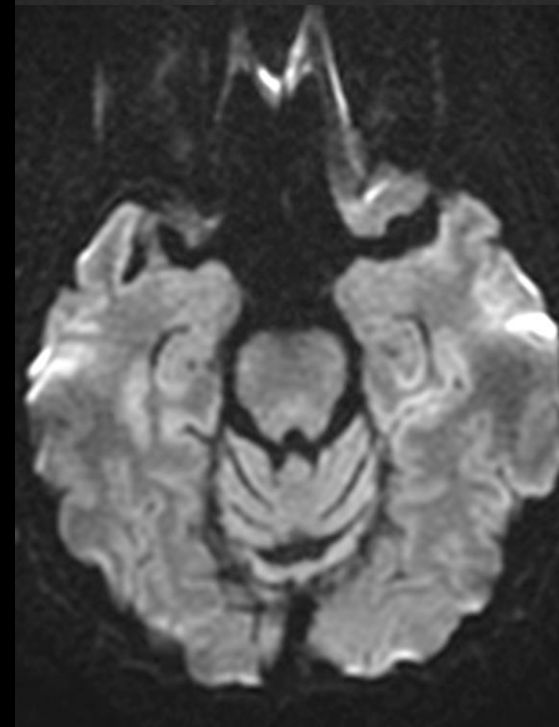
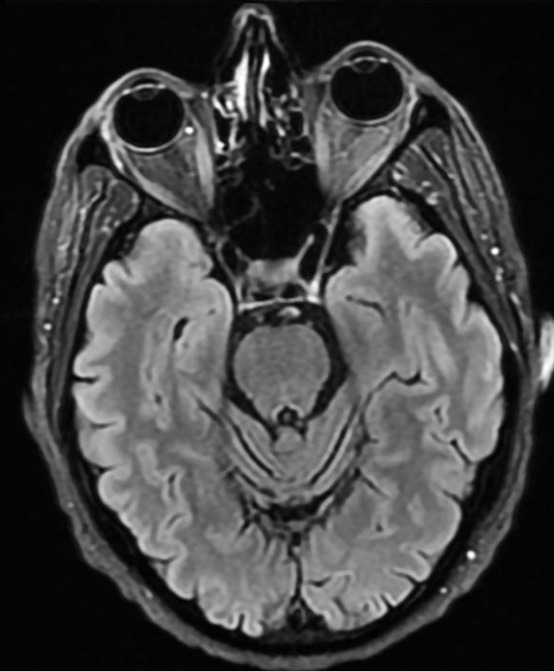
Anafilaxia

Infecciones por
inmunosupresión

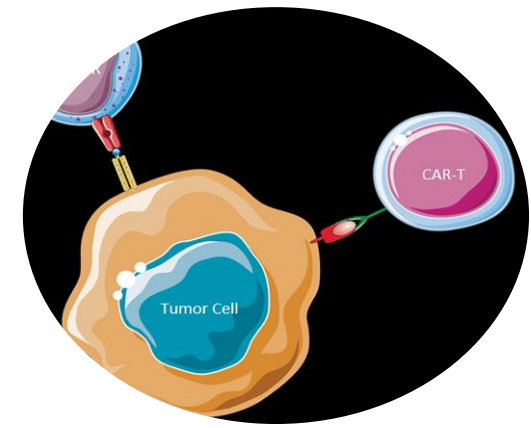
Encefalitis virus
herpes humano 6



RM basal antes de
la terapia CAR T



Conclusiones



- La terapia CAR se está utilizando cada vez con más frecuencia, está autorizada para linfoma, leucemia, y mieloma, se está investigando su uso en tumores sólidos.
- Los dos efectos secundarios graves más frecuentes que ocurren inmediatamente tras la terapia son el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad. En esta fase temprana también se pueden producir infecciones, debido a la depleción linfocitaria, que es necesario reconocer.
- Los hallazgos en imagen ocurren en ICANS grados 3 y 4.
- Es importante disponer de estudios previos, conocer el tiempo transcurrido desde la terapia y la evolución clínica para reconocer los cambios en imagen.

Bibliografía

- Lapidus AH, Anderson MA, Harrison SJ, Dickinson M, Kalincik T, Lasocki A. Neuroimaging findings in immune effector cell associated neurotoxicity syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63:2364-2374.
- Smith DA, Kikano E, Tirumani SH, de Lima M, Caimi P, Ramaiya NH. Imaging-based Toxicity and Response Pattern Assessment Following CAR T-Cell Therapy. *Radiology*. 2022; 302:438-445.
- Yoon JG, Smith DA, Tirumani SH, Caimi PF, Ramaiya NH. CAR T-Cell Therapy: An Update for Radiologists. *AJR Am J Roentgenol*. 2021; 217:1461-1474.
- de Groot PM, Arevalo O, Shah K, Strange CD, Shroff GS, Ahuja J, Truong MT, de Groot JF, Vlahos I. Imaging Primer on Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Radiologists. *Radiographics*. 2022; 42:176-194.
- Tan AP. CAR-T Cell Therapy-Related Neurotoxicity in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Spectrum of Imaging Findings. *Pediatr Neurol*. 2020; 111:51-58.

Muchas gracias

El puente conecta dos orillas,
la imagen cerebral une la mente y la ciencia

*Zubiak aldeak lotzen ditu;
garun-irudiak, adimena eta zientzia*

