

Il ruolo attuale del trattamento con cellule CAR-T nella terapia dei linfomi: focus su linfoma diffuso a grandi cellule e linfoma mantellare

ALESSANDRO BROCCOLI^{1,2}, PIER LUIGI ZINZANI^{1,2}

¹Ircs Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli", Bologna; ²Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, Università di Bologna.

Pervenuto il 20 marzo 2025. Accettato il 25 marzo 2025.

Riassunto. Lo scopo di questo lavoro è fornire le informazioni necessarie ad applicare adeguatamente nella reale pratica clinica ambulatoriale, di day hospital e di reparto, la terapia con cellule T a recettore chimerico (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T), con particolare focus sui pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule e linfoma mantellare, che attualmente rappresentano il principale ambito di utilizzo del trattamento CAR-T anti-CD19. Vengono ripercorse le indicazioni attualmente approvate in entrambi i contesti e descritti i passaggi fondamentali da seguire nell'avvio a una terapia con cellule CAR-T, nonché riassunti i dati disponibili in letteratura in merito a ciascuna indicazione precedentemente presentata.

Parole chiave. CAR-T, CD19, linfoma diffuso a grandi cellule, linfoma mantellare.

The current role of CAR-T cell treatment in lymphoma therapy: focus on diffuse large cell lymphoma and mantle cell lymphoma.

Summary. The aim of this work is to provide the information needed to adequately apply chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in real clinical practice in outpatient, day hospital and ward settings, with a particular focus on patients with diffuse large cell lymphoma and mantle cell lymphoma, which currently represent the main area of use of anti-CD19 CAR-T treatment. The currently approved indications in both contexts are reviewed and the fundamental steps to follow in starting CAR-T cell therapy are described, as well as the data available in the literature regarding each previously presented indication.

Key words. CAR-T, CD19, diffuse large cell lymphoma, mantle cell lymphoma.

Premessa

Scopo di questo lavoro è portare al pubblico di specialisti Ematologi – nonché di cultori della materia – le informazioni necessarie ad applicare adeguatamente nella reale pratica clinica ambulatoriale, di day hospital e di reparto, la terapia con cellule T a recettore chimerico (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T). Ci siamo focalizzati, per essere il più chiari possibile, sui pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule e linfoma mantellare, che attualmente rappresentano il principale ambito di utilizzo del trattamento CAR-T anti-CD19. Per fare questo, abbiamo ritenuto utile in primo luogo ripercorrere le indicazioni attualmente approvate in entrambi questi contesti, passando poi in rassegna i passaggi fondamentali da mettere in atto ogni qualvolta si reputi indicato procedere verso una terapia con cellule CAR-T (dall'individuazione e selezione del paziente fino alla gestione delle complicanze post-trattamento e del follow-up). Successivamente, abbiamo preparato alcuni paragrafi che riassumono i dati disponibili in letteratura in merito a ciascuna indicazione precedentemente presentata.

Il documento ha un taglio decisamente pratico e contiene alcuni schemi e tabelle che possono essere utili nell'attività dei Collegi che si trovano a gestire questa tipologia di pazienti e a fronteggiare le problematiche che la terapia con CAR-T può sollevare. Inoltre, il lavoro rappresenta l'accompagnamento e l'ideale ampliamento, in termini informativi e di revisione della letteratura esistente, dei casi clinici pubblicati sui primi tre numeri del 2025 di *Recenti Progressi in Medicina*: casi clinici significativi in quanto incentrati sulla gestione delle principali situazioni cliniche e logistiche che caratterizzano la messa in atto del programma di cura con cellule CAR-T e specificamente focalizzati sull'applicazione nel linfoma diffuso a grandi cellule sia in terza linea (e oltre)¹⁻⁴ sia in seconda linea⁵⁻⁷, nonché nel linfoma mantellare⁸⁻¹⁰.

Introduzione alla terapia con cellule CAR-T

Le cellule CAR-T sono un prodotto di terapia cellulare costituito dai linfociti T di un paziente donatore geneticamente modificati attraverso una transfezione virale in modo da esprimere un recettore di membrana in grado di riconoscere un antigene in forma nativa,

in altri termini non presentato in associazione a una molecola del complesso maggiore di istocompatibilità¹¹. Il recettore chimerico risulta costituito:

- da un dominio extracellulare che riconosce l'antigene, formato dalla regione variabile della catena pesante e leggera delle immunoglobuline tra loro fuse attraverso un peptide spaziatore;
- da una porzione intracellulare composta dalla catena CD3 ζ del recettore T-cellulare (TCR), che permette l'attivazione del linfocito T in maniera indipendente dalla stimolazione del TCR;
- da un dominio di costimolazione, 4-1BB o CD28, posto in tandem rispetto alla porzione intracellulare (nei CAR-T di seconda generazione), necessario alla proliferazione cellulare e al mantenimento di un'adeguata emivita del costrutto¹².

Sulla base di questo principio, i linfociti T divengono in grado di esercitare un'azione immunologica – prevalentemente di tipo citotossico attraverso la secrezione di citochine e chemochine – nei confronti di cellule a data specificità antigenica: nel caso delle malattie linfoproliferative, l'antigene individuato fin dall'inizio e maggiormente utilizzato è il CD19, marcatore specificamente espresso nella leucemia B-linfoblastica e nei linfomi non Hodgkin di derivazione B-linfocitaria¹³.

I primi prodotti CAR-T anti-CD19 approvati, axicabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel), lisocabtagene maraleucel (liso-cel) e brexucabtagene autoleucel (brexu-cel), pur risultando affini in termini di azione sul bersaglio antigenico, presentano differenze sia in termini di dominio costimolatorio (CD28 per axi-cel e brexu-cel, 4-1BB per tisa-cel e liso-cel), sia relativamente al meccanismo di transfezione virale necessario per l'espressione transgenica a lungo termine del gene per il recettore chimerico: in particolare, il vettore è un γ -retrovirus nel caso di axi-cel e brexu-cel e un lentivirus sia per tisa-cel sia per liso-cel¹⁴. Il processo di produzione di brexu-cel, inoltre, prevede l'eliminazione delle cellule linfoide neoplastiche CD19⁺ dalla raccolta aferetica, in questo modo prevenendo l'attivazione e l'esaurimento *ex vivo* del prodotto anti-CD19.

Allo stato dell'arte, i prodotti CAR-T impiegati nella terapia dei linfomi costituiscono un'opzione di trattamento innovativa – con la potenzialità di indurre risposte complete e durature nel tempo – nei confronti di quei pazienti per i quali un trattamento di salvataggio risulta difficilmente perseguibile o si presuppone possa essere largamente infruttuoso:

- nell'ambito dei pazienti con linfoma a grandi cellule, l'indicazione è rappresentata dalla malattia refrattaria all'induzione o in ricaduta precoce (entro i primi 12 mesi dall'ottenimento dell'iniziale remissione completa), contesto in cui una chemioterapia di salvataggio può risultare scarsamente efficace in ragione di una documentabile chemio-refrattarietà della malattia;

- sempre nel contesto dei linfomi a grandi cellule, la terapia con cellule CAR-T risulta indicata in terza linea, per esempio dopo il fallimento di una procedura di autotrapianto, quest'ultima eseguita a fronte di una ricaduta della malattia dopo il primo anno dall'avvenuta documentata remissione completa post-induzione, potendo in tal senso garantire remissioni complete di lunga durata in assenza di alternative terapeutiche dotate di un'analoga potenzialità;
- nei pazienti con linfoma mantellare refrattario o in recidiva, dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK), le cellule CAR-T permettono di recuperare il controllo della malattia che viene rapidamente a perdersi all'atto del fallimento di questi agenti terapeutici, sia in termini di taglia di malattia, sia sul piano strettamente sintomatologico.

Nei paragrafi che seguono verranno approfonditi i risultati della terapia con cellule CAR-T nell'ambito dei linfomi a grandi cellule e del linfoma mantellare, esaminando – per i primi – sia il contesto della seconda linea, sia la terza linea di trattamento. Prima di tale disamina, tuttavia, è utile soffermarsi sugli aspetti logistici inerenti alla terapia con prodotti cellulari di questo tipo e sulle specifiche tipologie di eventi avversi che tali trattamenti comportano.

I passaggi fondamentali della gestione del paziente che riceve le cellule CAR-T

DALLA SELEZIONE DEL PAZIENTE CANDIDABILE ALLA GESTIONE DELLA FASE PRE-REINFUSIONE

L'individuazione di un paziente candidabile alla terapia CAR-T inizia considerando le caratteristiche della malattia ematologica fin dall'esordio, in particolar modo esaminandone il comportamento durante la terapia di prima linea (massimamente nel caso dei linfomi a grandi cellule) e le linee immediatamente successive. L'adeguata selezione del paziente deve tenere conto, senza dubbio, delle comorbilità in atto, specificamente sul piano cardiovascolare, respiratorio, epato-renale e infettivologico, nonché del performance status e dei potenziali fattori di rischio che possano correlare con un peggiore risultato al termine del percorso (carico di malattia e stato della stessa al trattamento, contesto iperinflammatorio di accompagnamento).

Per quanto riguarda i pazienti affetti da linfoma a grandi cellule candidabili a un approccio CAR-T di seconda linea, il discorso deve essere ulteriormente approfondito. In particolare, è necessario prestare attenzione fin dall'inizio del trattamento di prima linea a eventuali segni e sintomi indicativi di non risposta o

di progressione precoce, in modo da cogliere appieno il beneficio che la terapia CAR-T è in grado di apportare ai pazienti refrattari o che mostrano una ricaduta entro 12 mesi dall'ottenimento di un'iniziale risposta completa. Per questo motivo, è raccomandabile prendere sempre in considerazione una valutazione precoce della risposta in corso di terapia di prima linea, specificamente effettuando un adeguato studio per immagini entro il completamento della prima metà del trattamento (cosiddetta "valutazione *interim*"), meglio in assoluto impiegando la tomografia per emittenti di positroni (PET). Analogamente, è essenziale portare a termine un'accurata ristadiatione post-terapia, sempre comprensiva di uno studio PET, a una tempistica non superiore a 30 giorni dall'ultimo ciclo di trattamento antitumorale: a questo punto, il paziente che ottiene la risposta completa metabolica sarà avviato ai controlli longitudinali di follow-up, mentre il paziente che non raggiunge una risposta completa metabolica dovrà necessariamente essere immediatamente indirizzato – stanti i criteri di candidabilità – verso un trattamento con cellule CAR-T.

Fa parte infine di questa fase l'ottimizzazione dei tempi di trattamento e la messa in atto di un necessario e adeguato confronto tra i centri ematologici a cui afferisce il paziente. La coordinazione tra il centro a cui inizialmente afferisce il paziente (centro *referral*) e il centro *hub* in cui verrà effettivamente portato avanti il resto del programma permette infatti di fronteggiare le problematiche cliniche che possono venire a galla nel periodo che intercorre tra la linfocitoferesi e l'inizio della terapia linfodepletante pre-infusione (stimabile nell'ordine di grandezza di alcune settimane), considerato che nella maggior parte dei casi ci si trova a fronteggiare malattie aggressive, in rapida espansione, clinicamente sintomatiche e talora difficili da controllare¹⁵. È a questo punto che possono (e spesso devono!) trovare spazio i trattamenti di contenimento della malattia, in attesa della reinfusione, comunemente defini-

ti "terapie ponte" o *bridging therapies*. Tali trattamenti non si configurano mai come tentativi di reinduzione di una risposta, bensì come modalità necessarie ad alleviare i sintomi dettati da una malattia in rapido accrescimento, nel contempo cercando di mantenere validi i criteri che hanno determinato la candidabilità del paziente all'approccio CAR-T. Allo stato attuale non è univocamente determinato quale sia il migliore trattamento "ponte" (potendo di fatto spaziare tra chemioterapici non fortemente mielotossici, anticorpi monoclonali, radioterapia): sta di fatto, tuttavia, che la necessità di far ricorso a una terapia di questo tipo si associa a esiti in generale più sfavorevoli^{16,17}.

GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI POST-REINFUSIONE

La sindrome da rilascio di citochine (cytokine release syndrome - CRS) e la neurotossicità (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome - ICANS) sono le due principali manifestazioni cliniche secondarie all'infusione del prodotto CAR-T e all'espansione delle cellule *in vivo*. La CRS è una condizione iperinflammatoria sostenuta dalla liberazione di numerose citochine (tra cui prevale l'interleuchina-6, IL-6) che si manifesta invariabilmente con un rialzo febbrile, a cui possono associarsi sintomi aspecifici di tipo simil-influenzale, nonché manifestazioni più spiccatamente riferibili a danno d'organo: insufficienza respiratoria ed emodinamica, con desaturazione e ipotensione, rispettivamente (aspetti che permettono la gradazione di severità della CRS stessa e dettano la conseguente gestione del paziente) (tabella 1), talora in associazione a insufficienza renale, danno epatico acuto o colestasi, ristagno di liquidi in terzo spazio, coagulopatia¹⁸. L'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti-recettore dell'IL-6, tocilizumab, risulta indispensabile nel controllo delle manifestazioni cliniche più severe, a partire dal grado 2, ma anche nei casi di CRS di gra-

Tabella 1. Diagnosi e gradazione della sindrome da rilascio di citochine (CRS)¹⁹.

Parametri CRS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Febbre (non attribuibile ad altre cause)	TC ≥ 38 °C	TC ≥ 38 °C	TC ≥ 38 °C	TC ≥ 38 °C
Ipotensione (PAs < 90 mmHg o necessità di utilizzare fluidi)	No	Non richiede vasopressori	Richiede un solo vasopressore	Richiede multipli vasopressori
Ipossia (SatO ₂ $< 94\%$)	No	Richiede ossigenoterapia con ossigeno ≤ 6 L/min (FiO ₂ 40%)	Richiede ossigenoterapia con ossigeno > 6 L/min o ventimask	Richiede ventilazione a pressione positiva (CPAP, BiPAP, intubazione con ventilazione meccanica)

do 1 persistente (tabella 2). L'ICANS è una condizione che si sviluppa a distanza di qualche giorno dalla CRS (talora in presenza di una CRS non ancora risolta), manifestandosi con una sintomatologia neurologica che spazia da tremore, cefalea, mioclonie o allucinazioni (segni di allarme, non chiaramente indicativi di

ICANS) ad alterazioni dello stato di vigilanza (fino allo stupor o al coma), crisi epilettiche, ipostenia severa (fino all'emiparesi o paraparesi), edema cerebrale e ipertensione endocranica. La gestione dell'ICANS è basata sul suo adeguato riconoscimento e sull'utilizzo precoce dei corticosteroidi (tabelle 3 e 4)¹⁹.

Tabella 2. Gestione clinica della sindrome da rilascio di citochine (CRS)¹⁹.

Grado CRS	Terapia di supporto	Tocilizumab	Steroidi	Follow-up
Grado 1	Standard of care	No	No	<ul style="list-style-type: none"> ■ Osservazione e monitoraggio ■ Escludere infezione ■ Trattare la febbre e la neutropenia se presente ■ Tocilizumab se non migliora dopo 24 ore
Grado 2	Considerare trasferimento in unità di terapia intensiva	Sì <ul style="list-style-type: none"> ■ 8 mg/kg e.v. in 1 ora ■ Non superare 800 mg/dose ■ Ripetere ogni almeno 8 ore 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sì, solo se mancata risposta entro 24 ore ■ Dopo massimo 3 dosi di tocilizumab trattare come grado 3 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Se non migliora dopo due dosi di tocilizumab, passare a steroide come nel grado 3 ■ Se ancora non migliora, passare a steroide ad alte dosi (come grado 4) ■ Considerare siltuximab (11 mg/kg in un'unica dose non ripetibile)
Grado 3	Trasferimento in unità di terapia intensiva	Sì <ul style="list-style-type: none"> ■ 8 mg/kg e.v. in 1 ora ■ Non superare 800 mg/dose ■ Ripetere ogni almeno 8 ore 	Sì <ul style="list-style-type: none"> ■ Metilprednisolone 1 mg/kg x 2/die ■ Desametasone equivalente in 3 dosi refratte/die 	
Grado 4	Trasferimento in unità di terapia intensiva	Sì <ul style="list-style-type: none"> ■ 8 mg/kg e.v. in 1 ora ■ Non superare 800 mg/dose ■ Ripetere ogni almeno 8 ore 	Metilprednisolone 1 g/die x 3 giorni	

Tabella 3. Diagnosi e gradazione della tossicità neurologica (ICANS)¹⁹.

Segni clinici	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Punteggio ICE	7-9	3-6	0-2	0 (paziente non risvegliabile)
Vigilanza	Sveglio spontaneamente	Risvegliabile con la voce	Risvegliabile solo con stimolo tattile	Stupor o coma
Crisi epilettiche	Assenti	Assenti	Crisi epilettica	Stato di male epilettico
Segni motori	Non alterazioni	Non alterazioni	Non alterazioni	Ipostenia severa (emiparesi, paraparesi)
Edema cerebrale Ipertensione endocranica	Assente/i	Assente/i	Edema focale alle neuroimmagini	<ul style="list-style-type: none"> ■ Edema diffuso ■ Postura decerebrata o decorticata ■ Paralisi del VI nervo cranico ■ Papilledema ■ Triade di Cushing

Legenda: ICE= immune effector-associated encephalopathy. Punteggio basato sull'esplorazione clinica dei seguenti domini: orientamento, denominazione, esecuzione di compiti semplici su comando, scrittura di una frase semplice, attenzione (es. contare all'indietro). Punteggio massimo: 10/10 (no ICANS)¹⁹. Triade di Cushing: ipertensione arteriosa, bradicardia (<60 bpm), alterazioni del ritmo respiratorio.

Tabella 4. Gestione clinica della tossicità neurologica (ICANS)¹⁹.

Grado ICANS	Terapia medica	Terapia intensiva
Grado 1	Nessuna	Non indicata
Grado 2	Desametasone 10 mg x 4/die e.v. per 1-3 giorni o fino a grado ≤ 1 , poi <i>tapering</i>	Valutare trasferimento
Grado 3	Desametasone 10-20 mg x 4-6/die e.v. per 1-3 giorni o fino a grado ≤ 1 , poi <i>tapering</i>	Trasferimento
Grado 4	Metilprednisolone 1 g/die e.v. per 3-5 giorni fino a miglioramento, poi <i>tapering</i> ogni 2 giorni (schema: 250 mg x 2 → 125 mg x 2 → 60 mg x 2) Metilprednisolone 1 g x 2-3/die nei casi più severi	Trasferimento
ICANS refrattaria a terapia steroidea	Siltuximab (off label) 11 mg/kg e.v. in un'unica somministrazione non ripetibile Anakinra (off label) 100 mg ogni 6 ore	Trasferimento

La citopenia, spesso prolungata, è una delle conseguenze principali al trattamento con cellule CAR-T, potendosi sviluppare sia nel breve sia nel lungo termine. Essa si associa fortemente all'aumentato rischio infettivo e alla morbilità in genere. L'esperienza maturata sul campo ha permesso di mettere in evidenza parametri utili alla profilazione del rischio di citopenia formalizzando in maniera specifica un punteggio di rischio dedicato, il modello CAR-HEMATOTOX: tale modello si basa sui parametri ematologici determinati al momento della terapia linfo-depletante (concentrazione emoglobinica, conta piastrinica, conta assoluta dei neutrofili) in associazione a due parametri descrittivi dello stato di infiammazione, proteina C-reattiva e ferritina. Punteggi più elevati correlano con una maggiore durata della neutropenia e una più alta incidenza di anemia e trombocitopenia severa²⁰.

Sono attualmente disponibili alcuni documenti che mettono in luce le strategie di profilassi antinfettiva nei pazienti candidabili a CAR-T, con particolare riguardo al rischio infettivo post-reinfusione correlabile alla neutropenia e all'ipogammaglobulinemia²¹⁻²³.

LA FASE POST-INDUZIONE A BREVE E MEDIO TERMINE: RISTADIAZIONE DI MALATTIA E FOLLOW-UP ATTIVO

In merito ai pazienti che entrano in follow-up post-induzione, una volta ottenuta una risposta completa metabolica PET documentata, giova ricordare che è di fondamentale importanza prestare particolare attenzione a tutti gli elementi orientativi verso una precoce ripresa di malattia. A tale scopo, è necessario integrare l'imprescindibile valutazione anamnestica e clinico-laboratoristica con un'affidabile metodica di diagnostica per immagini, in modo da individuare tempestivamente quei pazienti che – manifestando una ripresa di malattia entro 12 mesi dall'ottenimen-

to della risposta completa – possano maggiormente beneficiare della terapia CAR-T di seconda linea (figura 1).

Il trattamento con CAR-T in terza linea nei pazienti con linfoma a grandi cellule

La messa in campo del trattamento con CAR-T nei pazienti con linfoma a grandi cellule plurirecipienti o refrattari ha rappresentato il primo tentativo di intervento in un contesto di malattia gravata da prognosi severa e scarse possibilità di intervento.

Circa il 40% dei pazienti trattati in prima linea con chemioimmunoterapia mostra una ricaduta di malattia entro i primi due anni dall'ottenimento della prima risposta completa. Storicamente, i pazienti che hanno dimostrato refrattarietà alla prima linea, che sono ricaduti entro 12 mesi da un trapianto autologo eseguito in seconda linea come terapia di salvataggio, nonché coloro che non hanno ottenuto alcuna risposta a una seconda o successiva linea terapeutica, sono risultati gravati da una sopravvivenza a due anni dell'ordine del 20% e una mediana di sopravvivenza globale non superiore a 6 mesi²⁴. In tal senso, la comparsa di chemio-refrattarietà – definibile come l'incapacità a ottenere un controllo della malattia con trattamenti antitumorali, anche ad alte dosi, successivi alla prima linea, o immediatamente conclusa la stessa prima linea – ha da sempre rappresentato un importante problema da risolvere, concretizzatosi nella ricerca di approcci di trattamento innovativi e *chemo-free*. Per contro, i pazienti la cui ricaduta di malattia si attesta oltre i due anni dal termine dell'induzione hanno da sempre dimostrato una prognosi più favorevole, una maggiore chemio-sensibilità ad approcci antitumorali (specificamente il trapianto autologo dopo chemioterapia di salvataggio) e, in ultima analisi, una probabile differente biologia della malattia se messi a confronto con i pazienti gravati da chemio-refrattarietà²⁵.

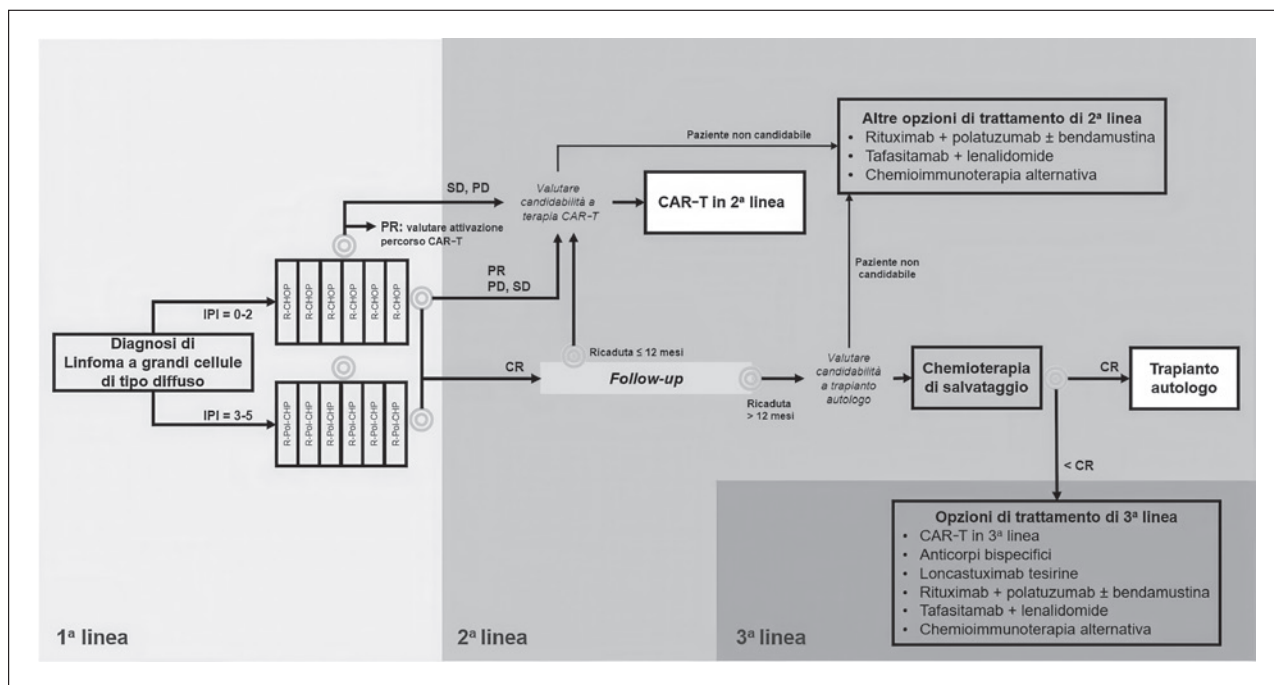


Figura 1. Il percorso di trattamento del paziente con linfoma a grandi cellule B, di tipo diffuso, dopo la prima linea. È evidenziato l'albero decisionale tra terapia CAR-T in seconda linea e trapianto autologo (grigio chiaro) in funzione del momento in cui viene riscontrata la progressione o la ricaduta di malattia dopo la prima linea. I cerchi concentrici indicano i momenti critici in cui il paziente necessita di una valutazione approfondita, sia sul piano clinico e laboratoristico, sia sul piano della diagnostica per immagini. La risposta a qualsiasi trattamento è sempre codificata tramite la PET.

Legenda: CR= risposta completa; PR= risposta parziale; SD= malattia stabile; PD= malattia in progressione.

L'approvazione del trattamento con cellule CAR-T in terza linea (e oltre) si è basata sui risultati di tre studi di fase 2, coinvolgenti i tre costrutti di cui si è parlato sopra, tutti disegnati con l'obiettivo di incidere favorevolmente sulla cattiva prognosi caratterizzante i pazienti con linfoma a grandi cellule pluritratati in quanto plurirecipienti. Gli studi in questione, denominati ZUMA-1, JULIET e TRANSCEND-001 per quanto riguarda axi-cel, tisa-cel e liso-cel, rispettivamente, hanno infatti arruolato pazienti sottoposti ad almeno due linee di trattamento nella sostanziale totalità dei casi (3 e oltre in circa la metà dei casi) e che avevano dimostrato una refrattarietà alla chemioterapia somministrata in precedenza tra il 26% e il 67% dei casi²⁶⁻²⁸. I risultati di tali studi sono stati recentemente aggiornati a follow-up di maggiore durata, come indicato nella tabella 5²⁹⁻³¹, mettendo in evidenza tassi di risposta completa particolarmente favorevoli per axi-cel e liso-cel, superiori al 50% in entrambi i contesti, con una durata di risposta completa tale da superare i 60 mesi nei pazienti trattati con axi-cel, a fronte di un follow-up (il più lungo finora registrato tra i tre prodotti) di almeno 63 mesi²⁹. D'altro canto, è emerso chiaramente il migliore profilo di sicurezza di liso-cel, considerata l'incidenza di CRS di grado 3 o superiore in solo il 2% dei pazienti (un quinto e un decimo, rispettivamente, se confrontato con axi-cel e tisa-cel) e di ICANS di grado 3 o superiore nel 10% dei casi (un terzo rispetto ad axi-cel e sovrapponibile rispetto a tisa-cel)³¹.

I risultati degli studi registrativi sono stati in larga parte replicati in contesti di pratica clinica quotidiana, peraltro considerando anche pazienti privi dei criteri di inclusione che ne avrebbero permesso l'arruolamento negli studi di fase 2 citati più sopra³²⁻³⁹. Proprio sulla base di quest'osservazione, è possibile concludere che l'identificazione del paziente che può efficacemente e con sicurezza accedere alla terapia CAR-T difficilmente si basa unicamente e in maniera assoluta sulla presa in considerazione delle sole età e comorbilità: la decisione al trattamento, in altre parole, deve essere presa e motivata caso per caso, a fronte del potenziale rapporto rischio/beneficio da stimarsi di volta in volta.

Infine, gli stessi studi retrospettivi basati sull'impiego dei prodotti a uso commerciale – pur in assenza di un rigoroso confronto testa a testa dei costrutti impiegati – hanno messo in luce la migliore efficacia di axi-cel nei confronti di tisa-cel (mentre ancora è limitata l'esperienza real life con liso-cel)^{40,41}, sia in termini di tasso di risposte complete, sia di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale. Per quanto riguarda i tassi d'incidenza di eventi avversi di maggiore severità (CRS e ICANS di grado 3-4), inclusa la mortalità non dovuta a progressione di malattia, le differenze tra axi-cel e tisa-cel non sono risultate statisticamente significative per un costrutto a favore dell'altro in una recente analisi italiana di pratica

Tabella 5. Comparazione dei risultati degli studi registrativi di fase 2 nei pazienti con linfoma a grandi cellule.

	ZUMA-1 ²⁹ Axicabtagene ciloleucel	JULIET ³⁰ Tisagenlecleucel	TRANSCEND-001 ³¹ Lisocabtagene maraleucel
Età mediana (anni)	58	56	63
DLBCL, NOS	76%	80%	51%
<i>Bridging therapy</i>	Non ammessa	92%	59%
Tasso di risposta	83%	53%	73%
Tasso di risposta completa	58%	39%	53%
Follow-up mediano (mesi)	63,1	40,3	19,9
DoCR mediana (mesi)	62,2	Non riportato	26,1
PFS mediana (mesi)	5,9	2,9	6,8
OS mediana (mesi)	25,8	11,1	27,3
CRS di grado ≥ 3	11%	22%	2%
ICANS di grado ≥ 3	32%	12%	10%

Legenda: DLBCL, NOS= percentuale di pazienti con linfoma a grandi cellule B, di tipo diffuso, arruolati nello studio; DoCR= durata della risposta completa (*duration of complete response*); PFS= sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*); OS= sopravvivenza globale (*overall survival*).

clinica⁴², risultando peraltro comparabili anche con quanto riportato recentemente per liso-cel⁴³.

Il trattamento con CAR-T in seconda linea nei pazienti con linfoma a grandi cellule

L'approccio al paziente con linfoma a grandi cellule refrattario alla prima linea o in ricaduta – anche precoce – dopo l'ottenimento di una prima risposta completa, è da sempre consistito nella messa in atto di una strategia di salvataggio di tipo chemioterapico, finalizzata a ottenere la remissione completa e a favorire la mobilitazione delle cellule staminali nel sangue periferico, seguita da un trattamento di condizionamento a dosi sovramassimali con l'immediata infusione delle cellule staminali emopoietiche autologhe precedentemente raccolte^{44,45}. Il razionale alla base di tale atteggiamento consiste nell'ipotizzare che l'utilizzo di regimi di condizionamento ad alte dosi (con potenziale mieloablativo) possa aggirare la chemiorefrattarietà denunciata dal mancato ottenimento di una risposta completa (o da una risposta completa di durata troppo breve) con la terapia di induzione. Tuttavia, tale strategia risulta funzionale solo in una percentuale di casi particolarmente contenuta rispetto al totale dei pazienti che ricadono precocemente dopo la prima linea o risultano refrattari a essa, almeno per i seguenti tre motivi:

1. in almeno la metà dei casi, i pazienti refrattari alla prima linea o ricaduti precocemente dopo di essa risultano non candidabili a una terapia mieloablativa per via dell'età o delle comorbilità;

2. non è facile ottenere la risposta completa dopo la chemioterapia di salvataggio con regimi contenenti ifosfamide o platino, specificamente se il paziente è risultato refrattario: vale a dire, spesso il requisito essenziale per effettuare la procedura trapiantologica non può essere raggiunto^{46,47};

3. sul totale dei pazienti effettivamente sottoposti a trapianto autologo, approssimativamente soltanto il 50% circa riesce a mantenere nel tempo una risposta completa duratura, potendo in tal senso aspirare a una completa guarigione.

Alla luce dei risultati degli studi di fase 2 in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule trattati in terza linea (e oltre), è stato ipotizzato che un trattamento con CAR-T configurato come seconda linea del paziente refrattario o ricaduto precocemente potesse portare a risultati migliori rispetto al trapianto autologo, quest'ultimo considerato – per quanto sopra detto – lo standard di riferimento. Per questo motivo, sono stati condotti tre studi clinici di fase 3, di disegno simile, in cui pazienti refrattari all'induzione o ricaduti entro i primi 12 mesi dalla prima risposta completa venivano randomizzati a ricevere una chemioterapia di salvataggio seguita da un regime di condizionamento e dalla reinfusione delle cellule staminali emopoietiche autologhe (braccio di controllo) o all'infusione di cellule CAR-T autologhe (braccio sperimentale)⁴⁸⁻⁵¹. Axi-cel è stato valutato nello studio ZUMA-7, tisa-cel nello studio BELINDA e liso-cel nello studio TRANSFORM. Nella tabella 6 sono riportate le caratteristiche principali dei pazienti arruolati e i risultati in termini di risposta, sopravvivenza e tossicità. In tutti gli studi, l'endpoint primario

Tabella 6. Comparazione delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi registrativi di fase 3 nei pazienti con linfoma a grandi cellule e risultati ottenuti nei due bracci di trattamento per ciascuno studio. Le colonne evidenziate si riferiscono ai pazienti che hanno ricevuto terapia CAR-T.

	ZUMA-7 ^{48,49}		BELINDA ⁵⁰		TRANSFORM ⁵¹	
	Axi-cel	SOC	Tisa-cel	SOC	Liso-cel	SOC
Età mediana (anni)	58	60	60	58	60	58
DLBCL, NOS	70%	67%	62%	70%	58%	53%
HGBCL (double hit)	17%	14%	20%	12%	24%	23%
IPI ≥ 2	46%	44%	65%	58%	39%	40%
Pazienti refrattari	74%	73%	85%	87%	73%	74%
Stadio III-IV	77%	82%	66%	61%	74%	68%
Interessamento midollare	9%	8%	Non riportato	Non riportato	10%	14%
LDH elevato	56%	53%	Non riportato	Non riportato	11%	12%
<i>Bridging therapy</i> /SOC	Desametasone	R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-ESHAP	R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-GemOx	R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-GemOx	R-ICE, R-DHAP, R-GDP	R-ICE, R-DHAP, R-GDP
Pazienti sottoposti a <i>bridging</i>	0	—	83%	—	63%	—
Pazienti avviati a CAR-T/autologo	94%	36%	96%	33%	98%	46%
Tasso di risposta	83%	50%	46%	43%	86%	48%
Tasso di risposta completa	65%	32%	28%	28%	66%	39%
Follow-up mediano (mesi)	47,2	47,2	10,0	10,0	6,2	6,2
EFS mediana (mesi)	10,8	2,3	3,0	3,0	10,1	2,3
PFS mediana (mesi)	14,7	3,7	Non riportato	Non riportato	14,8	5,7
OS mediana (mesi)	NR	31,1	16,9	15,3	NR	16,4
CRS di grado ≥ 3	6%	—	5%	—	1%	—
ICANS di grado ≥ 3	21%	—	2%	—	4%	—
Anemia di grado ≥ 3	30%	39%	33%	58%	49%	49%
Piastrinopenia di grado ≥ 3	15%	57%	32%	48%	49%	64%
Neutropenia di grado ≥ 3	69%	41%	40%	39%	80%	51%
Neutropenia febbrile	2%	27%	13%	25%	15%	24%

Legenda: SOC= standard of care (chemioterapia di salvataggio + trapianto autologo); DLBCL, NOS= percentuale di pazienti con linfoma a grandi cellule B, di tipo diffuso, arruolati nello studio; HGBCL, NOS= percentuale di pazienti con linfoma ad alto grado arruolati nello studio; R-ICE= rituximab, ifosfamide, citarabina, etoposide; R-DHAP= rituximab, desametasone, citarabina, cisplatino; R-GDP= rituximab, gemcitabina, desametasone, cisplatino; R-ESHAP= rituximab, etoposide, metilprednisolone, citarabina, cisplatino; R-GemOx= rituximab, gemcitabina, oxaliplatinato; EFS= sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*); PFS= sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*); OS= sopravvivenza globale (*overall survival*).

era la sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival* - EFS), definita come l'intervallo di tempo intercorrente tra la randomizzazione e la progressione di malattia, la morte, l'ottenimento di una risposta inferiore alla risposta parziale (a una rivalutazione di malattia a 150 giorni per lo studio ZUMA-7, 12 settimane per lo studio BELINDA e 9 settimane per lo studio TRANSFORM) o l'inizio di una nuova terapia anti-linfoma (solo per gli studi ZUMA-7 e TRANSFORM).

Gli studi ZUMA-7 e TRANSFORM hanno dimostrato la superiorità dell'approccio CAR-T rispetto alla

chemioimmunoterapia di salvataggio e al trapianto autologo nei pazienti refrattari all'induzione o ricaduti entro l'anno, mentre lo studio BELINDA ha messo in luce la sostanziale sovrapposibilità dei due approcci. Tali differenze in termini di outcome non sono facilmente spiegabili, tuttavia potrebbero essere ricondotte sia alla definizione dell'endpoint primario (come sopra indicato, lo studio BELINDA ha previsto una rivalutazione dello stato di malattia più precoce rispetto allo studio ZUMA-7), sia al fatto che nello studio ZUMA-7 non fosse possibile eseguire una chemioterapia

“ponte” strutturata (precludendo, in altri termini, l’arzuolamento in questo studio di pazienti con malattia dotata di una cinetica più aggressiva e con taglia in più rapido incremento), sia infine al più lungo intervallo tra la randomizzazione e la reinfusione delle cellule CAR-T (52 giorni nello studio BELINDA, 29 giorni nello studio ZUMA-7). È importante notare, infine, che in tutti gli studi potevano essere avviati al trapianto autologo tutti i pazienti che avessero ottenuto una risposta, anche parziale, alla terapia di salvataggio (e non solo quelli in risposta completa metabolica).

Axi-cel e liso-cel hanno dimostrato un impatto migliorativo della prognosi sia sul piano della sopravvivenza libera da progressione sia della sopravvivenza globale. Nel caso di axi-cel, il beneficio sulla sopravvivenza globale raggiunge una significatività statistica e viene confermato a un follow-up mediano che ormai si approssima ai 4 anni⁴⁹. Tali risultati si sono tradotti in un cambio del paradigma di trattamento in seconda linea del linfoma diffuso a grandi cellule: il trapianto autologo rimane a tutt’oggi confinato al paziente che ricade dopo almeno 12 mesi dall’ottenimento della prima risposta completa metabolica, in un contesto di malattia che – almeno dal punto di vista teorico – può ancora giovare dell’utilizzo di un salvataggio basato su farmaci antitumorali standard.

La terapia con cellule CAR-T nel linfoma mantellare

Il trattamento del linfoma mantellare, profondamente modificatosi nel corso degli ultimi vent’anni, essenzialmente si basa su una chemioimmunoterapia di induzione, cui può fare seguito (a seconda delle condizioni di rimborsabilità previste nel Paese in cui il paziente è in cura) un periodo di mantenimento con rituximab della durata di 3 anni⁵². Il paradigma di trattamento del paziente giovane, basato sull’induzione con un regime contenente citarabina e sul successivo trapianto autologo di consolidamento⁵³, è stato recentemente messo in discussione dallo studio TRIANGLE, in cui l’introduzione di ibrutinib – il capostipite degli inibitori covalenti di BTK – fin dalla prima linea in associazione alla chemioimmunoterapia, comprendendo un periodo di mantenimento di 2 anni, può permettere di avviare all’esecuzione del trapianto autologo⁵⁴. Analogamente, sono state portate avanti esperienze di trattamento di pazienti più anziani, considerati non candidabili a una procedura di trapianto autologo, in cui un inibitore di BTK covalente è stato associato alla chemioimmunoterapia (privilegiando lo schema di trattamento con rituximab e bendamustina), con risultati di rilievo sul piano della sopravvivenza libera da progressione^{55,56}.

Al di là di quanto suggerito dallo studio TRIANGLE in merito all’induzione, gli inibitori covalenti di

BTK trovano spazio nel trattamento del linfoma mantellare in ricaduta dopo la prima linea, indipendentemente dall’aver o meno sottoposto il paziente a un trapianto autologo. Ibrutinib è il solo BTK inibitore covalente approvato in Italia per questa indicazione⁵⁷, mentre gli inibitori covalenti di seconda generazione – acalabrutinib e zanubrutinib – hanno ottenuto l’approvazione da parte della Food and Drug Administration statunitense nello stesso contesto di terapia, ma non sono attualmente utilizzabili sul territorio nazionale^{58,59}. Non è attualmente possibile stabilire quale sarà il loro impiego – e dunque come si modificherà la seconda linea di terapia – una volta che, recepiti i risultati dello studio TRIANGLE ed ECHO, ibrutinib e acalabrutinib, rispettivamente, entreranno in maniera definitiva a fare parte dell’armamentario terapeutico della prima linea.

In ogni caso, sebbene gli inibitori covalenti di BTK abbiano permesso di migliorare in modo radicale la prognosi del paziente con linfoma mantellare ricaduto/refrattario, è noto come la progressione di malattia in corso di trattamento con questi agenti si associ a una prognosi nettamente sfavorevole, caratterizzandosi per la rapida evoluzione del quadro sia in termini di aumento della taglia neoplastica, sia relativamente alla comparsa di citopenie periferiche, sia infine per quanto riguarda il decadimento delle condizioni cliniche del paziente⁶⁰. Per questo motivo, è estremamente rilevante trovare agenti efficaci e rapidamente attivi che possano essere utilizzati nei casi di fallimento del trattamento con BTK inibitori covalenti, vale a dire non appena divengano evidenti i primi segni di risposta insoddisfacente o si verifichi la perdita di una risposta precedentemente acquisita.

Brexu-cel è stato il primo costruito CAR-T approvato nel trattamento dei pazienti con linfoma mantellare in stato di recidiva o di refrattarietà dopo almeno due linee precedenti di trattamento e in ogni caso dopo il fallimento di un inibitore di BTK. Attualmente risulta l’unico prodotto disponibile sul territorio italiano per il trattamento del linfoma mantellare.

Nello studio di fase 2 ZUMA-2, brexu-cel è stato infuso in 68 pazienti sottoposti a una mediana di 3 precedenti trattamenti tra cui un inibitore covalente di BTK, rappresentato da ibrutinib nell’85% dei casi, da acalabrutinib nel 24% o da entrambi nel 9%. I pazienti in studio risultavano refrattari alla terapia con BTK inibitore nel 62% dei casi, mentre nel 26% mostravano una ricaduta dopo un’iniziale risposta. È importante notare come la popolazione in studio fosse arricchita di pazienti con caratteristiche clinico-biologiche sfavorevoli, come un rischio intermedio o alto sulla base del *simplified mantle-cell lymphoma international prognostic index* (56% dei pazienti), un’istologia pleomorfa-blastoide (31% dei casi), un indice di proliferazione valutato con Ki-67 pari o superiore al 30% (82%)

o la presenza di mutazioni a carico di *TP53* (17%)⁶¹. A 5 anni di follow-up, il tasso di risposta globale è risultato del 91%, con una risposta completa documentabile nel 68% dei pazienti sottoposti a trattamento, anche in presenza dei fattori di rischio sfavorevole più sopra ricordati^{62,63}. Nei pazienti in risposta completa, la mediana di durata di risposta si è attestata a 46,7 mesi, con una sopravvivenza libera da progressione mediana di 48 mesi (25,3 mesi per l'intera popolazione in studio) e una sopravvivenza globale mediana non raggiunta (46,5 mesi se si considerano tutti i pazienti trattati). Dal punto di vista della tossicità, la quasi totalità dei pazienti (91%) è andata incontro a CRS, solo nel 15% dei casi di grado pari o superiore al terzo, con un'incidenza di eventi tossici sul piano neurologico del 63% (di cui il 31% di grado 3 o 4).

Sono disponibili i dati di liso-cel in un analogo contesto di cura, tratti da una sottoanalisi dello studio di fase 1 TRANSCEND NHL 001⁶⁴: più precisamente, su 104 pazienti con linfoma mantellare sottoposti a linfocitoferesi, 88 sono andati incontro a reinfusione, a una mediana di 39 giorni, dopo aver ricevuto in media

3 precedenti linee di terapia. Il tasso di risposta globale e di risposta completa sono risultati dell'87% e del 74%, rispettivamente, con una mediana di durata di risposta di 15,7 mesi e una mediana di sopravvivenza libera da progressione di 15,3 mesi, a fronte di un follow-up di circa 23 mesi. La sopravvivenza globale, per coloro che hanno ottenuto una risposta completa e per tutta la coorte di pazienti arruolati, è risultata di 36,3 e 18,2 mesi, rispettivamente. L'incidenza di CRS è stata contenuta, con solo 1 caso (< 1%) di grado 4. Limitatamente alla tossicità neurologica, sono stati riportati l'8% di eventi di grado 3 e l'1% di eventi di grado 4. Allo stato attuale questo prodotto non ha un'indicazione approvata in Europa per tale contesto di trattamento. La tabella 7 mostra la comparazione tra le popolazioni arruolate nei due studi e i risultati raggiunti.

Conclusioni

L'utilizzo della terapia con cellule CAR-T, ormai consolidato nel nostro Paese, come dimostrano le espe-

Tabella 7. Sintesi delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi ZUMA-2 e TRANSCEND NHL 001 (coorte linfoma mantellare) e comparazione dei risultati ottenuti.

	ZUMA-2 ⁶¹⁻⁶³ Axicabtagene ciloleucel	TRANSCEND NHL 001 ⁶⁴ Lisocabtagene maraleucel
Fase dello studio	2	1
Pazienti	68	88
Età mediana (anni)	65	69
Caratteristiche di alto rischio		
Istologia pleomorfa-blastoide	31%	31%
Ki-67 ≥ 30%	63%	75%
sMIPI intermedio/alto	56%	59%
Mutazione di TP53	17%	23%
Localizzazione cerebrale	—	8%
Refrattarietà a cBTKi	62%	53%
Ricaduta durante cBTKi	26%	41%
Linee precedenti (range)	3 (1-5)	3 (1-11)
<i>Bridging therapy</i>	37%	66%
Tasso di risposta	91%	87%
Tasso di risposta completa	68%	74%
Follow-up mediano (mesi)	67,8	23
DoCR mediana (mesi)	46,7	15,7
PFS mediana (mesi)	25,3	15,3
OS mediana (mesi)	46,5	18,2
CRS di grado ≥3	15%	1%
ICANS di grado ≥3	31%	9%

Legenda: sMIPI= simplified Mantle-cell International Prognostic Index; cBTKi= BTK inibitore covalente; DoCR= durata della risposta completa (*duration of complete response*); PFS= sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*); OS= sopravvivenza globale (*overall survival*).

rienze di reale pratica clinica da poco pubblicate su *Recenti Progressi in Medicina*¹⁻¹⁰, ha portato all'apertura di nuovi orizzonti di trattamento in contesti di malattia considerati - storicamente e fino a poco tempo fa - di difficile gestione. In particolare, questo tipo di approccio ha determinato un vero e proprio cambio di paradigma terapeutico per quanto riguarda il paziente con linfoma diffuso a grandi cellule refrattario alla prima linea o ricaduto entro l'anno, in quanto fornisce un'alternativa più efficace rispetto al trapianto autologo convenzionalmente utilizzato⁵⁻⁷. Inoltre, ha permesso di ottenere risultati duraturi nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule pluritrattato, ove storicamente la prognosi risultava estremamente sfavorevole¹⁻⁴, e ha offerto la possibilità di trattamento nei casi di linfoma mantellare che hanno perso la risposta agli inibitori covalenti di BTK⁸⁻¹⁰.

D'altro canto, l'innovazione terapeutica ha aperto la porta a tutta una serie di aspetti logistico-organizzativi e gestionali (sia pre- sia post-reinfusione), che vanno dall'adeguata selezione del paziente⁵, al dialogo tra centri *referral* e centri *hub* finalizzato all'ottimizzazione delle tempistiche di ciascuna fase^{4,10}, alla selezione del più adeguato percorso di *bridging therapy*^{3,8}, alla ristadiatione approfondita post-trattamento^{1,6,7}, alla gestione delle tossicità e delle citopenie^{2,9}, fino alla messa in atto di un efficace percorso di follow-up⁵.

Conflitto di interessi: gli autori hanno 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

- Cutini I. La pseudoprogressione post CAR-T: amico o nemico? *Recenti Prog Med* 2025; 116: e4-e7.
- Galli E. Citotossicità prolungata dopo CAR-T in una paziente fortemente pretrattata con chemioterapia. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e8-e11.
- Ghiggi C. La terapia CAR-T nel paziente anziano con linfoma B diffuso a grandi cellule ricaduto/refrattario. Caso clinico dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e12-e14.
- Tisi MC. Paziente affetto da linfoma B diffuso a grandi cellule: un buon esempio di network nella cura. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e15-e19.
- Bramanti S. Il primo paziente italiano affetto da linfoma diffuso a grandi cellule B trattato con axi-cel in seconda linea: innovazione e tradizione. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e24-e27.
- Goldaniga M. Esperienza di terapia con CAR-T axi-cel in paziente anziano, affetto da DLBCL double expressor in stadio avanzato e refrattario a chemioimmunoterapia di prima linea. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e28-e32.
- Scalone R. Efficace trattamento con axicabtagene ciloleucel di una paziente con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato precocemente. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e33-e35.
- Farina M, Re A. Terapia di successo con cellule CAR-T in un paziente con MCL refrattario con malattia rapidamente progressiva: un caso clinico. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e40-e44.
- Novo M, Benevolo Savelli C, Botto B, Freilone R. Efficacia e tossicità di brexucabtagene autoleucel nel trattamento del linfoma mantellare ad alto rischio: descrizione di un caso clinico. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e45-e49.
- Naso V, Canale F, Policastro G, Porto G, Pellicano M, Martino M. Terapia cellulare CAR-T in un paziente affetto da linfoma mantellare recidivato/refrattario. *Recenti Prog Med* 2025; 116: e50-e57.
- Song EZ, Milone MC. Pharmacology of chimeric antigen receptor-modified T cells. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2021; 61: 805-29.
- Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov* 2013; 3: 388-98.
- Salter AI, Pont MJ, Riddell SR. Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond. *Blood* 2018; 131: 2621-9.
- Labbé RP, Vessilier S, Rafiq QA. Lentiviral vectors for T cell engineering: clinical applications, bioprocessing and future perspectives. *Viruses* 2021; 13: 1528.
- Locke FL, Siddiqi T, Jacobson CA, et al. Impact of vein-to-vein time in patients with R/R LBCL treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood Adv* 2025; bloodadvances.2024013656.
- Jain MD, Jacobs MT, Nastoupil LJ, et al. Characteristics and outcomes of patients receiving bridging therapy while awaiting manufacture of standard of care axicabtagene ciloleucel CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR-T Consortium. *Blood (ASH annual meeting abstracts)* 2019; 134 (suppl 1): 245a.
- Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4: 2871-83.
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020; 383: 2255-73.
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 625-38.
- 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.
- Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood* 2020; 136: 925-35.
- 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.
- Shahid Z, Jain T, Dioverti V, et al. Best practice considerations by the American Society of Transplant and Cellular Therapy: infection prevention and management after chimeric antigen receptor T cell therapy for hematological malignancies. *Transplant Cell Ther* 2024; 30: 955-69.

24. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800-8.
25. Hilton LK, Collinge B, Rushton CK, et al. Whole genome sequencing of matched primary and relapsed DLNCL reveals distinct evolutionary dynamics associated with relapse timing. *Hematol Oncol* 2021; 39 (suppl 2): 53-4.
26. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-44.
27. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45-56.
28. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicenter seamless design study. *Lancet* 2020; 396: 839-52.
29. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 141: 2307-15.
30. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1403-15.
31. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in transcend NHL 001. *Blood* 2024; 143: 404-16.
32. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3119-28.
33. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, et al. Axicabtagene ciloleucel in the non-trial setting: outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3095-106.
34. Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med* 2021; 10: 3214-23.
35. Kwon M, Iacoboni G, Reguera JL, et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica* 2023; 108: 110-21.
36. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2022; 28: 2145-54.
37. Riedell PA, Hwang WT, Nastoupil LJ, et al. Patterns of use, outcomes, and resource utilization among recipients of commercial axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel for relapsed/refractory aggressive B cell lymphomas. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 669-76.
38. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022; 140: 349-58.
39. Stella F, Chiappella A, Casadei B, et al. A multicenter real-life prospective study of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel toxicity and outcomes in large B-cell lymphomas. *Blood Cancer Discov* 2024; 5: 318-30.
40. Riedell PA, Grady CB, Nastoupil LJ, et al. Lisocabtagene maraleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: a cell therapy consortium real-world analysis. *Blood Adv* 2025; 9: 1232-41.
41. Looka A, Qualls DA, Matthews D, et al. A real-world comparison of commercial-use axicabtagene ciloleucel and lisocabtagene maraleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2025; 9: 455-62.
42. Gagelmann N, Bishop NM, Ayuk F, et al. Axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther* 2024; 30: 584.e1-584.e13.
43. Ray M, Castaigne JG, Zang A, et al. A cost-effectiveness analysis of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma based on a real-world French registry. *Adv Ther* 2024; 41: 4282-98.
44. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 1493-8.
45. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-5.
46. 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.
47. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3490-6.
48. 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.
49. 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.
50. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 629-39.
51. Kamdar M, Solomon SR, Arason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399: 2294-308.
52. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1250-60.
53. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. High-dose cytarabine and autologous stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized mantle cell lymphoma younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2023; 41: 479-84.
54. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with chemoimmunotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomized, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2024; 403: 2293-306.
55. Wang M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 2482-94.

56. Wang M, Mayer J, Belada D, et al. Acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle cell lymphoma: results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled ECHO trial. *EHA Library* 2024; LB3439.
57. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126: 739-45.
58. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2019; 33: 2762-6.
59. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. *Blood* 2022; 139: 3148-58.
60. Martin P, Maddoks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016; 127: 1559-63.
61. 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.
62. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *J Clin Oncol* 2022; 41: 555-67.
63. Wang M, Goy A, Munoz J, et al. Five-year outcomes of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-2 cohorts 1 and 2. *Blood (ASH annual meeting abstracts)* 2024; 144 (suppl 1): 4388a.
64. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study. *J Clin Oncol* 2024; 42: 1146-57.

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Broccoli
Policlinico Sant'Orsola
Padiglione 8
Via Massarenti 9
40138 Bologna
E-mail: alessandro.broccoli6@unibo.it