

Scenari attuali nell'ambito del trattamento del linfoma a grandi cellule B (LBCL) refrattario alla prima linea

STEFANIA BRAMANTI¹

¹Terapia Cellulare e CAR-T, Humanitas Cancer Center, Rozzano (Milano).

Pervenuto il 18 dicembre 2025. Non sottoposto a revisione critica esterna alla redazione della rivista.

Introduzione

Un vero e proprio cambio del paradigma terapeutico del linfoma a grandi cellule B è avvenuto grazie ai risultati prodotti dai due principali studi che hanno esplorato l'uso di cellule T esprimenti un recettore chimerico per l'antigene (CAR-T) di seconda generazione e che hanno permesso la recente approvazione in seconda linea delle CAR-T nei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivati precocemente (entro 12 mesi dal raggiungimento della risposta completa dal termine della prima linea) o refrattari alla prima linea. Le terapie CAR-T autologhe di seconda generazione anti-CD19 attualmente approvate in Europa, in seconda linea per il trattamento del DLBCL e per il linfoma B ad alto grado (HGBL), sono axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (studio ZUMA-7)¹ e lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (studio TRANSFORM)².

Le esperienze real life europea e americana hanno fornito sempre maggiori informazioni sull'utilizzo ottimale delle CAR-T in seconda linea, confermando i risultati di efficacia a lungo termine e la persistente riduzione delle tossicità specifiche (CRS e ICANS) grazie all'acquisita expertise dei centri ematologici^{3,4}.

Anche in Italia l'esperienza real life con axi-cel ha consentito ai centri del nostro territorio di approfondire le conoscenze dell'utilizzo di CAR-T in seconda linea; lo scopo di questa raccolta di casi clinici⁵⁻¹⁰ è proprio quello di approfondire temi di rilevanza clinica quotidiana, estrapolando dati che possano consentire di ottimizzare la terapia CAR-T e individuare precocemente i pazienti che maggiormente possano beneficiarne.

I casi clinici si focalizzano sulla gestione di pazienti affetti da linfomi aggressivi a cellule B candidati a terapia con CAR-T dopo essere risultati refrattari o recidivati entro un anno dalla chemio-immunoterapia di prima linea⁵⁻¹⁰. Nei casi clinici proposti da diversi centri italiani, emergono alcune tematiche ricorrenti e condivise da vari autori:

- gli ottimi risultati ottenuti, sia in termini di efficacia che di sicurezza, utilizzando la terapia CAR-T in seconda linea in pazienti anziani o frail, chemiorefrattari, con elevati burden di malattia che non sarebbero risultati candidabili a chemioterapia di salvataggio e trapianto autologo⁵⁻⁷;

- la predittività di risposta e tossicità che offre score dinamici di rischio come il CAR-HEMATOTOX, il modified Endothelial Activation and Stress Index (m-EASIX) e l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) rispetto ai classici score di comorbilità, più utili nel contesto del trapianto allogenico^{5,7-9};
- l'importanza della scelta di un'adeguata terapia bridge, per massimizzare l'efficacia delle CAR-T ottimizzando il profilo di sicurezza^{6,8-10};
- la coordinazione tra centri di origine del paziente e centri erogatori per ottimizzare il brain-to-vein time (B2VT) e il vein-to-vein time (V2VT), entrambi rivelatisi predittivi della prognosi^{5,9,10};
- il valore fondamentale della discussione multidisciplinare tra più specialisti durante i vari step del programma CAR-T⁵⁻⁷.

Efficacia

Lo studio di fase 3 ZUMA-7¹¹ ha confrontato l'utilizzo di axi-cel con lo standard-of-care (SoC, chemioterapia di salvataggio e trapianto autologo) ottenendo una overall survival (OS) a 4 anni del 54,6% (axi-cel) vs 46% (SoC), una OS mediana non raggiunta (axi-cel) vs 31,1 mesi (SoC) e una progression-free survival (PFS) mediana di 14,7 mesi (axi-cel) vs 3,7 mesi (SoC). La superiorità di OS e PFS del braccio axi-cel è stata raggiunta nonostante il 57% dei pazienti nel braccio SoC avesse ricevuto una terapia CAR-T a seguito del fallimento della chemioterapia ad alte dosi, seguita o meno dal trapianto autologo.

Lo studio di fase 3 TRANSFORM¹² ha invece confrontato liso-cel con SoC mostrando al follow-up a 3 anni un'event-free-survival (EFS) mediana di 29,5 mesi (liso-cel) vs 2,4 mesi (SoC), una PFS mediana non raggiunta per liso-cel vs 6,2 mesi per SoC. L'OS a 36 mesi era del 63% (liso-cel) vs 52% (SoC), mentre l'OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci, con il 66% dei pazienti del braccio SoC che hanno eseguito il crossover a liso-cel.

I dati riportati nei casi clinici confermano la riproducibilità dei dati di efficacia evidenziati nei follow-up a lungo termine degli studi registrativi che hanno permesso di abbandonare la chemioterapia ad alte dosi come seconda linea standard. Inoltre, emerge chiaramente la fattibilità di una terapia cellulare avanzata in

un pool di pazienti molto più ampi di quelli eleggibili in passato al trapianto autologo per due ordini di fattori: 1) la terapia con cellule CAR-T non richiede la somministrazione durante una fase di remissione della malattia; questo permette il trattamento di pazienti con malattia primariamente refrattaria o con multiple resistenze alla chemioterapia; 2) i diversi profili di tossicità acuta (rispetto alla chemioterapia ad alte dosi e di condizionamento seguita da trapianto autologo) consentono il trattamento di pazienti con comorbilità, purché queste siano limitate e ben controllate.

Storicamente, infatti, la probabilità di rispondere a una immuno-chemioterapia a base di platino in seconda linea per un paziente chemiorefrattario è intorno al 25% e, per i pochi che rispondono, l'eleggibilità a un consolidamento con chemioterapia ad alte dosi¹³ è subordinata all'età e alla fitness. Il cut-off di età stabilito dalla maggior parte dei centri è di 65/70 anni, mentre per quanto riguarda la fitness è necessario che funzionalità dei principali organi (cuore, polmoni, reni, fegato) sia preservata. Ne consegue che la fattibilità di tale approccio è confinata al 20% dei casi.

La terapia CAR-T è perseguibile con ottimi risultati anche in pazienti non candidabili a trapianto autologo per età o fitness. E il futuro di questo approccio sembra tracciato nei risultati promettenti di almeno due studi che descriviamo di seguito.

Lo studio di fase II ALYCANTE¹⁴ ha mostrato i risultati dell'utilizzo di axi-cel in seconda linea nei pazienti non candidabili a chemioterapia ad alte dosi e refrattari o recidivati entro 12 mesi. L'età mediana di questo gruppo di pazienti era 70 anni con l'11% dei pazienti con età ≥ 75 anni. I motivi di esclusione dalla terapia standard erano *in primis* l'età (89% ≥ 65 anni) e un elevato score HCT-CI (32% con score ≥ 3). Il 73% dei pazienti a 3 mesi da fine trattamento ha mostrato una risposta completa metabolica, con tassi di PFS del 49% e di OS del 78% a 1 anno con dei profili di tossicità accettabili (8% di CRS G3-4 e 14% di ICANS G3-4) e una mortalità non correlata a recidiva (non-relapse mortality - NRM) del 10%.

Lo studio di fase 2 PILOT¹⁵ ha analizzato l'efficacia di liso-cel in un gruppo di pazienti affetti da DLBCL recidivato (25% con recidiva dopo i 12 mesi) o refrattario non candidabili a trapianto autologo. L'età mediana era di 74 anni e ben il 26% dei pazienti aveva un ECOG ≥ 2 . Nell'80% dei casi è stato ottenuto un tasso di risposta complessivo (endpoint primario); il 54% ha ottenuto una risposta completa. A 18 mesi la PFS è stata 43% e la OS del 59%. Le tossicità severe sono state rare: CRS di grado 3 nel 1,6% e ICANS di grado 3 del 4,9%.

Hematotox, m-EASIX, ECOG

Dall'esperienza di alcuni altri centri italiani emerge come indicatori dinamici di fitness basilari come l'ECOG

per il performance status, il m-EASIX per lo stato infiammatorio e il CAR-HEMATOTOX score per la riserva emopoietica sembrano più appropriati per anticipare il rischio di sviluppo di tossicità nei pazienti idonei a ricevere terapia con CAR-T rispetto a score basati sulle comorbilità di un paziente come lo score HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index) e il CIRS (Cumulative Illness Rating Scale). Si è visto infatti che la presenza di comorbilità non ha influito sull'incidenza e sul grado di tossicità immunologiche post-CAR-T (CRS, ICANS, citopenie); inoltre, i pazienti con score di comorbilità più elevati non hanno avuto un maggiore rischio di ricovero in terapia intensiva né un incremento della NRM rispetto alla popolazione generale^{16-18,7,9}.

Lo score CAR-HEMATOTOX, per esempio, è predittivo del rischio di sviluppare citopenie post-CAR-T, definendo un gruppo di pazienti con un fenotipo "aplastico", ma è risultato influire anche sulla sopravvivenza a 1 anno. Nello studio di Stella et al.¹⁹, l'OS a 1 anno è stata del 51,5% nei pazienti con score alto (≥ 2) e del 77,2% con score basso (0-1) ($p < 0,0001$), mentre la PFS a 1 anno è risultata del 29% e del 43,6%, rispettivamente ($p = 0,0003$).

Terapia bridge

La terapia bridge (immuno-chemioterapia, radioterapia, o combinazione di esse) ha come principale obiettivo quello di ridurre il burden di malattia e l'infiammazione per ridurre il rischio e l'entità di eventuali tossicità post-CAR-T. Può essere fondamentale nei casi con elevato tumor burden oppure quando la malattia si rivela molto aggressiva e/o in progressione per contenerla in attesa della preparazione del prodotto cellulare^{20,21,6,9,10}.

La scelta più frequentemente adottata, quando necessaria una terapia di bridge sistemica, è stata quella di utilizzare rituximab in associazione a polatuzumab e bendamustina (Pola-BR), in modo tale da associare chemioterapia e immunoterapia contro due target diversi^{22,9,10}.

Nello scenario terapeutico attuale, ove il polatuzumab è autorizzato in prima linea nei pazienti con IPI 3-5 con lo schema R-pola-CHP, resta da valutare quale possa essere la terapia bridge da proporre come prima scelta. Pertanto la discussione di ogni singolo caso tra più specialisti ha un valore fondamentale anche per la definizione della necessità e delle modalità della terapia bridge, in questo caso coinvolgendo il team dei radiologi, dei medici nucleari e dei radio-terapisti^{6,9,10}.

In casi selezionati, il team multidisciplinare può optare per non eseguire terapia bridge (ridotto burden di malattia, malattia poco aggressiva, e questo viene supportato anche da un recente studio france-

se presentato al 67° Congresso Annuale dell'American Society of Hematology (ASH)²³ che dimostra come l'outcome dei pazienti sottoposti a infusione con axi-cel per refrattarietà alla chemioterapia di prima linea abbiano una maggiore tossicità e una minore probabilità di PFS se sottoposti a più di una linea di bridge therapy, rispetto a coloro che vengono infusi più precocemente⁵. Nei pazienti che presentano una non risposta di malattia già dopo un ciclo di terapia bridge è estremamente improbabile che una risposta venga raggiunta proseguendo con altri cicli di terapia bridge. Al contrario, anche nei pazienti che mostrano una progressione dopo un ciclo di bridge, l'infusione di axi-cel porta a una ORR pari al 75,2% e una CRR del 55,7%²⁴.

Infine, ove possibile, la radioterapia come terapia bridge ha un ruolo fondamentale soprattutto nei quadri di progressione di malattia, con una localizzazione principale molto estesa o sintomatica, che sono risultati refrattari a regimi chemio-immunoterapici; inoltre, evita la tossicità sistemica data da uno o più ulteriori cicli di chemioterapia. È necessario discutere l'indicazione alla radioterapia con i radiologi anche in base all'imaging e confermare la fattibilità del trattamento con i radioterapisti, concordando anche: dose totale impiegata, numero di sedute e timing rispetto all'infusione delle CAR-T^{25,26,6,9}.

Coordinazione tra centri CAR-T e centri referral

Diversi studi^{11,27} hanno dimostrato che una malattia refrattaria a un trattamento chemio-immunoterapico è biologicamente aggressiva, e difficilmente risponderà a ulteriori trattamenti chemioterapici; pertanto è necessario scegliere una terapia che si basa su un meccanismo diverso^{6,7,9}. In questo contesto, la rivalutazione *ad interim* di malattia riveste un ruolo fondamentale per individuare i casi con malattia non efficacemente controllata dalla chemio-immunoterapia, in modo tale da candidare il paziente precocemente a CAR-T, riducendo così la tossicità sulla popolazione T cellulare data da un trattamento non efficace^{28,29,10}.

In tutti i pazienti, durante il primo anno dalla conclusione della prima linea di terapia, è fondamentale monitorare puntualmente il paziente sia sul piano clinico (esame obiettivo, comparsa di eventuali sintomi B) sia su quello strumentale (PET/TC), soprattutto in caso di malattia ad alto rischio all'esordio⁸. In caso di sospetta recidiva precoce, parallelamente all'accertamento strumentale e istologico, è necessario che il centro referral si coordini con il centro hub per valutare l'idoneità del paziente al programma CAR-T^{5,10}.

Nei casi clinici descritti viene ribadita la necessità di coordinazione tra centri referral (struttura nella quale il paziente viene preso in carico) e centri hub (centro

autorizzato per erogare terapia CAR-T) per ridurre il più possibile il B2VT (tempo che intercorre tra l'identificazione di un paziente da candidare a CAR-T e la procedura di linfocitoafesi). Allo stesso modo, il centro hub ha il compito di ottenere il prodotto CAR-T con rapidità, in quanto un minore V2VT (periodo tra l'afesi e l'infusione del prodotto cellulare) è un fattore prognostico indipendente dallo stato di malattia al momento dell'infusione. Lo studio di Locke et al.³⁰ eseguito su pazienti trattati con axi-cel ha evidenziato che un V2VT <40 giorni è associato a una maggiore percentuale di successo terapeutico, seppure con un maggiore rischio di neurotossicità. Tale rischio è incrementato specialmente nei pazienti con un V2VT <28 giorni^{5,10}.

Ruolo del team multidisciplinare

La valutazione multidisciplinare dei pazienti candidati a CAR-T prima dell'avvio della linfodeplezione da parte degli anestesisti, dei neurologi ed eventualmente di altri specialisti in casi selezionati ricopre un ruolo fondamentale per l'identificazione di eventuali comorbilità e la definizione iniziale della probabilità di complicanze. Il periodo immediatamente successivo all'infusione delle CAR-T è quello nel quale il rischio di tossicità immunologiche acute (CRS, ICANS) è maggiore; in questo momento è cruciale la collaborazione tra ematologi, anestesisti e rianimatori per la gestione di tali effetti avversi, con l'obiettivo di ridurre il più possibile la NRM precoce^{31,32,5,9}.

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

Bibliografia

1. 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.
2. Kamdar M, Solomon SR, Arnason 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 a global, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399: 2294-308.
3. Lee D, Kambhampati S, Bobillo M. Real-world early outcomes of second-line Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) therapy in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 526.
4. Rojek A, Ahmed N, Llobell M. CAR T Cell Therapy in early relapsed/refractory large b-cell lymphoma: real world analysis from the Cell Therapy Consortium. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 4503.
5. Orciuolo E. Terapia CAR-T in un paziente anziano con DLBCL con recidiva precoce (<12 mesi). *Recenti Prog Med* 2026; 117: 42-6.

6. Gini G, Saraceni F. DLBCL refrattario a regime contenente polatuzumab: efficacia delle CAR-T in seconda linea con bridge radioterapico. *Recenti Prog Med* 2026; 117: 40-1.
7. Galli E. Oltre le comorbilità: CAR-T come opzione sicura ed efficace nei pazienti "frail" con DLBCL in seconda linea. *Recenti Prog Med* 2026; 117: 36-9.
8. Donzelli L, Di Rocco A. Immunoterapia cellulare CAR-T nella recidiva precoce post-chemio-immunoterapia di induzione. *Recenti Prog Med* 2026; 117: 33-5.
9. Tisi MC, Wieczorek M, Riva M. CAR-T: un'opzione efficace nel paziente refrattario primario. *Recenti Prog Med* 2026; 117: 47-51.
10. Casadei B, Zinzani PL. Efficacia di axi-cel in un paziente affetto da linfoma a grandi cellule B ad alto grado refrattario alla terapia di prima linea: importanza dell'identificazione e del referral precoce del paziente potenzialmente candidabile a CAR-T nel definire l'outcome del paziente. *Recenti Prog Med* 2026; 117: 29-32.
11. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al.; ZUMA-7 Investigators; Kite Members. Survival with axicabtagene ciloleucel in large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2023; 389: 148-57.
12. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care for second-line relapsed/refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM Study. *J Clin Oncol* 2025; 43: 2671-8.
13. Kim J, Cho J, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. Efficacy of salvage treatments in relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma including chimeric antigen receptor t-cell therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2023; 55: 1031-47.
14. Houot R, Bachy E, Cartron G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023; 29: 2593-601.
15. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA. Lisocabtagene maraleucel for R/R LBCL in patients not intended for HSCT: final results of the phase 2 PILOT study. *Blood Adv* 2025; 9: 3694-705.
16. 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.
17. Galli E, Di Blasi R, Pansini I, et al. Frail is not fail: limited impact of comorbidities on non-relapse mortality and safety in patients with LBCL treated with CAR-T. *Br J Haematol* 2025; 207: 642-7.
18. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv* 2021; 14: 3397-406.
19. Stella F, Chiappella A, Casadei B. A multicenter real-life prospective study of axicabtagene ciloleucel versus tisa-genlecleucel toxicity and outcomes in large B-cell lymphomas. *Blood Cancer Discov* 2024; 5: 318-30.
20. Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS, et al. Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4: 4898-911.
21. Roddie C, Neill L, Osborne W, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023; 7: 2872-83.
22. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022; 6: 533-43.
23. Duléry R. Impact of the number of bridging therapy lines on outcomes after Axi-cel in LBCL. ASH 2025. Disponibile su: <https://oncodaily.com/voices/remy-dulery-424191> [ultimo accesso 26 gennaio 2026].
24. Manson G. Abstract 2745, ASH2025.
25. Sim AJ, Jain MD, Figura NB, et al. Radiation therapy as a bridging strategy for relapsed/refractory B-cell lymphoma before chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: 1044-54.
26. Wright CM, LaRiviere MJ, Baron JA, et al. Bridging radiation therapy before commercial chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2022; 6: 4850-60.
27. Nagler A, Perriello VM, Falini L, Falini B. How I treat refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphomas with CD19-directed chimeric antigen receptor T cells. *Br J Haematol* 2023; 201: 396-410.
28. Luminari S, et al. Overcoming barriers to referral for CAR T-cell therapy in patients with non-Hodgkin aggressive B-cell lymphomas: a Delphi Consensus. *Cytotherapy* 2025; 27: 1316-25.
29. Tao Z, Chyra Z, Kotulová J, et al. Impact of T cell characteristics on CAR-T cell therapy in hematological malignancies. *Blood Cancer J* 2024; 14: 213.
30. 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* 2025; 9: 2663-776.
31. 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.
32. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020; 105: 297-316.

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefania Bramanti

E-mail: stefania.bramanti@cancercenter.humanitas.it