

# 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

BEATRICE CASADEI<sup>1</sup>, PIER LUIGI ZINZANI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ircs Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, Istituto di Ematologia "Lorenzo e Ariosto Seràgnoli", Bologna; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, Università di Bologna.

Pervenuto il 9 dicembre 2025. Accettato il 10 dicembre 2025.

**Riassunto.** La terapia cellulare con CAR-T ha rivoluzionato la terapia di seconda linea del paziente affetto da linfoma a grandi cellule B refrattario/ricaduto entro 12 mesi, dimostrando una netta superiorità sia in termini di tasso di risposta sia di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia di salvataggio seguita dal trapianto di cellule staminali autologhe (auto-SCT). In questo setting, la terapia CAR-T sembra superare anche la prognosi infausta determinata dalla diagnosi di linfoma ad alto grado (HGBCL) come dimostrato sia dagli studi clinici sia da dati di real-world, modificando l'outcome di una popolazione di pazienti altrimenti privi di valide alternative terapeutiche. La diagnosi di HGBCL e una mancata risposta completa alla rivalutazione intermedia in corso di prima linea di terapia devono indirizzare verso un programma CAR-T, permettendo un referral precoce e quindi un accesso rapido alla terapia cellulare, impattando sull'outcome della stessa.

**Parole chiave.** CAR-T, HGBCL R/R, referral precoce, seconda linea.

*Efficacy of axi-cel in a patient with high-grade large B-cell lymphoma refractory to first-line therapy: importance of early identification and referral of the patient potentially eligible for CAR-T in defining the patient's outcome.*

**Summary.** CAR-T cell therapy has revolutionized second-line treatment for patients with refractory/relapsed large B-cell lymphoma within 12 months, demonstrating clear superiority in terms of both response rate and survival compared to salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (auto-SCT). In this setting, CAR-T therapy also appears to overcome the poor prognosis associated with a diagnosis of high-grade B-cell lymphoma (HGBCL), as demonstrated by both clinical studies and real-world data, changing the outcome for a population of patients who would otherwise have no valid therapeutic alternatives. The diagnosis of HGBCL and a lack of complete response to interim re-evaluation during first-line therapy should lead to a CAR-T program, allowing for early referral and therefore rapid access to this cell therapy, impacting the outcome of the therapy itself.

**Key words.** CAR T-cell, early referral, HGBCL R/R, second-line.

## Introduzione

Sin dalla sua prima descrizione<sup>1</sup>, il linfoma a grandi cellule B ad alto grado con traslocazione di MYC e BCL2<sup>2,3</sup> (high grade B-cell lymphoma double hit - HGBCL-DH-BCL2) è stato associato a una prognosi infausta, rappresentando un reale unmet medical need. Nonostante l'assenza di studi prospettici di confronto, la scarsa risposta alla terapia di prima linea secondo schema R-CHOP ha portato all'utilizzo in prima linea di regimi chemioimmunoterapici intensificati associati o meno a consolidamento con auto-SCT<sup>4,5</sup>. La refrattarietà alla chemioimmunoterapia (CIT) ha sempre identificato una malattia a prognosi estremamente infausta, orfana fino a un paio di anni fa di valide alternative terapeutiche, data la difficile

possibilità di rispondere a una CIT salvataggio. In questo setting, la terapia con cellule CAR-T sembra superare la prognosi legata alla diagnosi di HGBCL, modificando le curve di sopravvivenza in questa popolazione di pazienti ad alto rischio<sup>6</sup>.

## Caso clinico

Descriviamo il caso di un paziente di 67 anni, di sesso maschile, con anamnesi positiva per ipertrofia prostatica benigna e colonizzazione da parte di *Klebsiella Pneumoniae* ESBL secondaria a pregressa infezione vescicale. Nel giugno 2024, in seguito a biopsia di adenopatia addominale, il paziente riceveva la diagnosi di HGBCL per traslocazione di MYC e BCL2. Le indagini di stadiazione (TAC collo, torace,

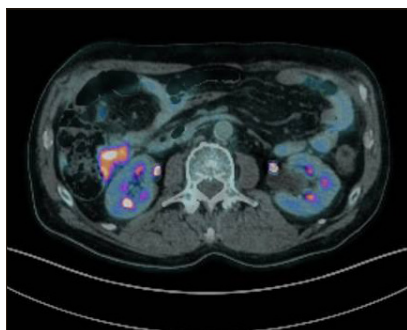
addome c/s mdc, PET-FDG e biopsia osteomidollare) mettevano in evidenza una malattia in stadio IV A per localizzazione peritoneale con massa adenopatica bulky infiltrante l'ileo e il colon, IPI 2 e CNS-IPI 2, in paziente sintomatico per dolore addominale e stipsi.

Il paziente veniva pertanto preso in carico dal Centro Ematologico vicino al domicilio, e nell'attesa dell'esito dell'indagine FISH volta a definire la presenza di traslocazione di BCL2 e MYC, considerando l'urgenza terapeutica, veniva sottoposto a un ciclo di CIT di debulking secondo schema R-CHOP. In seguito alla diagnosi di HGBCL, il trattamento veniva intensificato, passando al regime R-DA-EPOCH. Alla rivalutazione intermedia (post 3° ciclo R-DA-EPOCH) effettuata con PET-FDG, si assisteva a una progressione metabolica di malattia a livello addominale. Per le caratteristiche d'esordio, taglia di malattia e beneficio clinico, il paziente veniva avviato a IV ciclo R-DA-EPOCH e contemporaneamente veniva riferito al centro Hub per terapia cellulare di seconda linea con CAR-T. In considerazione dell'età, della refrattarietà alla terapia di prima linea, delle caratteristiche di aggressività della malattia linfomatosa legate all'istologia e della taglia di malattia, e dopo valutazione del paziente, il centro Hub condivideva l'indicazione a terapia cellulare con axicabtagene-ciloleucel (axi-cel) e confermava la candidabilità del paziente al percorso terapeutico.

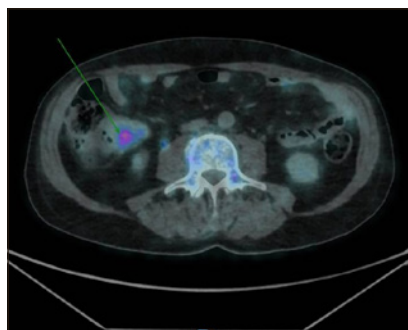
Previa esecuzione di rx torace, elettrocardiogramma, ecocardiogramma ed esami ematici completi, e una volta avvenuto il recupero ematologico post ultimo ciclo di CIT (wash-out di 20 giorni), il paziente veniva sottoposto a linfocitoafèresi. Dal giorno successivo il paziente iniziava, presso il centro referral, terapia ponte (BT) secondo schema R-DHAOX. La scelta della BT, avvenuta in seguito a discussione collegiale all'interno del CAR-T team e con il centro referral, è stata basata su istologia, terapia precedente e presenza di multiple localizzazioni, anche bulky, pre-afèresi che escludevano la possibilità di utilizzare la terapia radiante. È stato eseguito un ciclo di BT, senza complicanze, al termine del quale il paziente ha ripetuto rivalutazione di malattia mediante PET-FDG e TC to-

tal body, le quali evidenziavano una risposta parziale (figura 1). Previa esecuzione degli esami pre-ricovero volti a confermare la candidabilità del paziente all'infusione CAR-T, e quindi escludere l'assenza di malattia a livello del sistema nervoso centrale, insufficienze d'organo, infezioni attive in atto e citopenie profonde potenzialmente favorevoli a aplasia prolungata post-infusione, il paziente veniva ricoverato per proseguire con il percorso terapeutico (ricovero avvenuto a 35 giorni dalla linfocitoafèresi, al recupero completo post-BT). Previa esecuzione di terapia linfodepletante (fludarabina 30 mg/mq, ciclofosfamida 500 mg/mq), si procedeva a infusione di cellule CAR-T autologhe. L'infusione è stata complicata dalla comparsa, a 24 ore, di CRS G1 persistente, non responsiva a 2 dosi di tocilizumab e risoltasi con somministrazione di desametasone. Inoltre, alla dimissione (+10 giorni dall'infusione) si è assistito, in paziente asintomatico, a un lieve rialzo delle copie di citomegalovirus su sangue, risoltosi spontaneamente nell'arco di due settimane. A circa 3 settimane dall'infusione si è verificata una tossicità ematologica con neutropenia di grado 4, non complicata, e responsiva a stimolazione con fattore di crescita granulocitario. Si segnala inoltre aplasia B cellulare già presente pre-infusione e tutt'ora persistente, associata a ipogammaglobulinemia moderata, non complicata da eventi infettivi.

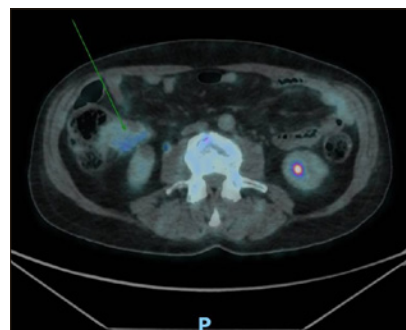
La PET a 1 mese dall'infusione CAR-T mostrava una remissione parziale metabolica (Deville score [DS] 4), con persistenza, sebbene dimensionalmente ridotta, di tessuto patologico adeso al colon destro e al davanti del polo inferiore del rene destro (SUVmax 7 vs 11.7), mentre risultavano risolte le captazioni dei linfonodi adiacenti a tale pacchetto (figura 2). In considerazione della risposta ottenuta, non soddisfacente considerando l'istologia di HGBCL, il paziente veniva sottoposto ad agobiopsia ecoguidata della lesione metabolicamente attiva, che mostrava la presenza di materiale necrotico circondato da diffusa area di reazione istiocitaria, in assenza di cellule linfomatose. Il paziente veniva pertanto avviato a follow-up radiologico: sia la PET-FDG a 3 mesi (figura 3) che a 6 mesi dall'infusione



**Figura 1.** PET basale, eseguita post-terapia ponte e prima dell'inizio della terapia linfodepletante.



**Figura 2.** PET a 1 mese dall'infusione CAR-T (DS:4).



**Figura 3.** PET a 3 mesi dall'infusione CAR-T (DS:3).

hanno evidenziato una remissione completa metabolica con DS pari a 3, a una TAC addome si assisteva a contestuale riduzione dimensionale del tessuto bulky addominale. Parallelamente, dalla dimissione, il paziente è stato seguito dal centro referral per valutazione delle citopenie e degli eventi infettivi oltre che per definire il recupero linfocitario sia B che T, e i livelli di immunoglobuline. Il paziente è attualmente in follow-up clinico e laboratoristico, con prossima rivalutazione di malattia prevista a 12 mesi dall'infusione CAR-T.

## Conclusioni

Gli HGBCL con traslocazione di MYC e BCL2 sono associati a una prognosi infausta se trattati con la CIT standard. L'utilizzo di regimi intensificati e l'introduzione da circa 10 anni del regime R-DA-EPOCH sembra aver migliorare il tasso di risposte e la sopravvivenza di questi pazienti, sebbene non ci siano studi prospettici randomizzati che possano dimostrare una superiorità statisticamente significativa. Una recente analisi retrospettiva volta a confrontare l'era R-DA-EPOCH vs l'era precedente (standard CIT) ha confermato la superiorità di R-DA-EPOCH in termini di sopravvivenza globale, specificamente nei pazienti con HGBCL con doppio HIT (BCL2-MYC)<sup>7</sup>. Nonostante questi risultati, oltre la metà dei pazienti ricade o progredisce, necessitando di ulteriore trattamento. In caso di refrattarietà alla prima linea o ricaduta entro 12 mesi, la terapia cellulare con CAR-T risulta maggiormente efficace rispetto a CIT di salvataggio e trapianto autologo, risultando a oggi il gold-standard in questo setting, indipendentemente dalle caratteristiche di alto grado<sup>8-11</sup>. Le tempistiche di attivazione del percorso CAR-T sono fondamentali per il successo dello stesso, pertanto sarebbe utile individuare sin dall'esordio di malattia quale sia il paziente a maggior rischio di fallire la prima linea di trattamento in modo tale da individuare già nel suo percorso terapeutico la potenziale necessità di una terapia con CAR-T e quindi di referirlo precocemente a tale programma. Inoltre, una mancata risposta completa alla rivalutazione intermedia deve indurre a un atteggiamento di estrema sorveglianza con rivalutazione di malattia precoce (subito dopo il sesto ciclo di CIT) e referral anticipato (anche prima del termine della I linea) al centro Hub, in modo che ci sia tempo e modo di valutare il paziente e la sua candidabilità alla terapia cellulare. Un referral precoce, che sottintende già un percorso definito per il paziente, e un costante dialogo tra centro referral e centro Hub permettono la programmazione sia della linfocitoafesi sia della terapia ponte, impattando nelle tempistiche di vein to vein, che sappiamo a oggi incidere sulla sopravvivenza dei pazienti trattati con cellule CAR-T<sup>12</sup>. Nel nostro caso clinico, inoltre, l'utilizzo della PET anche per la valutazione

*ad interim* è stata importante nel definire una progressione metabolica di malattia che ha permesso di modificare, in corso di prima linea, l'iter terapeutico del paziente, riducendo l'esposizione a una CIT inefficace ma potenzialmente tossica per il paziente e per il suo comparto T-cellulare, la cui fitness sappiamo essere legata al numero di cicli di terapia precedenti l'afesi e fondamentale per garantire, l'espansione rapida in vivo e quindi l'efficacia della terapia con axi-cel<sup>13-17</sup>. In conclusione, l'identificazione precoce del paziente potenzialmente candidabile a CAR-T (identificazione basata su caratteristiche di malattia e rivalutazione intermedia in corso di prima linea) e il referral anticipato a tale percorso con un dialogo costante tra centro referral e centro Hub possono impattare positivamente sull'esito della terapia CAR-T, riducendo i tempi di vein to vein ed evitando al paziente terapie che possono incidere sia sulla fitness T-linfocitaria sia sul performance status del paziente stesso.

*Conflitto di interessi:* BC ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. PLZ ha effettuato consulenze per: AstraZeneca, Novartis e MSD; speakers bureau e advisory board per: Takeda, Roche AstraZeneca Kyowa Kirin, Novartis, Incyte, BeOne Medicines, Eli Lilly, Recordati, Kite Gilead, Janssen-Cilag, BMS, SOBI, MSD e Regeneron; advisory board per: ADC Therapeutics, Secura Bio e Sandoz.

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

## Bibliografia

1. De Jong D, Voetdijk BM, Beverstock GC, van Ommen GJ, Willemze R, Kluijn PM. Activation of the c-myc oncogene in a precursor-B-cell blast crisis of follicular lymphoma, presenting as composite lymphoma. *N Engl J Med* 1988; 318: 1373-8.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720-48.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140: 1229-53.
4. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014; 124: 2354-61.
5. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2260-7.
6. Phina-Ziebin X, Bachy E, Gros FX, et al. Outcome of high-grade B-cell lymphoma compared with other large B-cell lymphoma after CAR-T rescue: a DESCAR-T LYSA study. *Blood Adv* 2025; 9: 2500-10.
7. Alduaij W, Sehn LH, Champagne JN, et al. Population-wide introduction of dose-adjusted EPOCH-R in high-grade B-cell lymphoma with MYC/BCL2 rearrangements, DLBCL morphology. *Blood Adv* 2025 Oct 10: bloodadvances.2025017282.

8. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al.; All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 640-54.
9. 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.
10. Kamdar M, et al. 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.
11. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023; 141: 1675-84.
12. 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; 9: 2663-76.
13. 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.
14. Ayuk FA, Berger C, Badbaran A, et al. Axicabtagene ciloleucel in vivo expansion and treatment outcome in aggressive B-cell lymphoma in a real-world setting. *Blood Adv* 2021; 5: 2523-7.
15. Maurer K, Grabski IN, Houot R, et al. Baseline immune state and T-cell clonal kinetics are associated with durable response to CAR-T therapy in large B-cell lymphoma. *Blood* 2024; 144: 2490-502.
16. 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.
17. Magni M, Jonnalagadda S, Bonifazi F, et al. CAR T expansion and systemic inflammation: diverging impacts on large B-cell lymphoma therapy in the multicenter CART SIE study. *Haematologica* 2025; 110: 2661-72.

---

Indirizzo per la corrispondenza:

Beatrice Casadei

Ircs Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola  
Istituto di Ematologia "Lorenzo e Ariosto Seràgnoli"

Via Massarenti 9

40138 Bologna

E-mail: [beatrice.casadei10@unibo.it](mailto:beatrice.casadei10@unibo.it)