

Immunoterapia cellulare CAR-T nella recidiva precoce post-chemio-immunoterapia di induzione

LIVIA DONZELLI¹, ALICE DI ROCCO¹

¹Ematologia, Dipartimento di Medicina traslazionale e di precisione, Sapienza Università di Roma.

Pervenuto il 9 dicembre 2025. Accettato il 13 dicembre 2025.

Riassunto. La terapia CAR-T segna un progresso cruciale nella gestione dei linfomi a grandi cellule B. Axi-cel, unico prodotto approvato in Italia in seconda linea, ha dimostrato superiorità rispetto alla terapia standard nello studio randomizzato di fase 3 ZUMA-7. Presentiamo il caso di una donna di 66 anni affetta da linfoma a grandi cellule B, stadio IV con elevato burden di malattia. Dopo la remissione completa ottenuta in prima linea con R-CHOP, la paziente ha presentato una recidiva precoce a 6 mesi. È stata quindi candidata a terapia CAR-T con axi-cel, preceduta da leucoaferesi e un ciclo di R-DHAP, ottenendo una risposta parziale. La paziente ha sviluppato CRS di grado 1 e ICAHT precoce di grado 1, entrambi facilmente controllati. Le PET a 1, 3 e 6 mesi hanno confermato una risposta metabolica completa, tuttora in corso e senza tossicità a lungo termine. Questo caso evidenzia l'importanza del follow-up e dell'accesso precoce alla terapia CAR-T nei pazienti ad alto rischio.

Parole chiave. Axi-cel, CAR-T, LBCL, seconda linea.

CAR-T cell immunotherapy in early relapse after introduction chemoimmunotherapy.

Summary. CAR-T therapies represent a major advance in the management of large B-cell lymphomas. Axi-cel, the only product approved in Italy as a second-line treatment, demonstrated superiority over standard therapy in the randomized phase 3 ZUMA-7 trial. We report the case of a 66-year-old woman with large B-cell lymphoma, diagnosed at stage IV with a high disease burden. After achieving complete remission with first-line R-CHOP, she experienced an early relapse at 6 months. She was therefore selected for axi-cel CAR-T therapy, preceded by leukapheresis and one cycle of R-DHAP, resulting in a partial response. The patient developed only grade 1 CRS and grade 1 early ICANS, both easily managed. PET scans at 1, 3, and 6 months showed a complete metabolic response, which is ongoing with no long-term toxicities. This case underscores the importance of close follow-up and timely CAR-T eligibility in high-risk patients.

Key words. Axi-cel, CAR-T, LBCL, second line.

Introduzione

Le cellule CAR-T sono linfociti T del paziente, geneticamente ingegnerizzati per esprimere sulla loro superficie la proteina CAR (Chimeric Antigen Receptor), progettata per riconoscere antigeni bersaglio presenti sulle cellule tumorali. A oggi, le terapie CAR-T approvate per i linfomi a grandi cellule B sono tre e tutte dirette contro l'antigene CD19: axicabtagene ciloleu-cel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel) e lisocabtagene maraleu-cel (liso-cel). Di questi prodotti cellulari, axi-cel è l'unico attualmente approvato dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) per la seconda linea di terapia. Axi-cel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) e linfoma a cellule B ad alto grado (high-grade B cell lymphoma - HGBL) refrattario alla chemio-immunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemio-immunoterapia di prima linea. È approvato in Italia da novembre 2023 sulla base dei risultati dello studio randomizzato di fase 3 ZUMA-7¹, che ha arruolato 359 pazienti: 180 hanno ricevuto la terapia CAR-T

axi-cel, 179 la terapia standard (chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche). A un follow-up mediano di 47,2 mesi, l'overall survival (OS) stimata a 4 anni era del 54,6% per il gruppo axi-cel rispetto al 46% del gruppo sottoposto alla terapia standard. Inoltre, la progression free survival (PFS) stimata a 4 anni era del 41,8% nel gruppo axi-cel e del 24,4% nel gruppo sottoposto a terapia standard². Per quanto concerne le tossicità, gli eventi avversi di grado ≥ 3 si sono presentati nel 91% dei pazienti che hanno ricevuto axi-cel e nell'83% dei pazienti che hanno ricevuto la terapia standard.

Questo caso clinico riguarda una paziente trattata con axi-cel in seconda linea, a seguito di una recidiva precoce avvenuta dopo 6 mesi dalla fine della chemio-immunoterapia.

Caso clinico

La paziente descritta in questo caso clinico è una donna di 66 anni con anamnesi patologica remota positiva solo per ipertensione arteriosa. La storia clinica ematologica ha inizio a novembre 2023, quando, per

comparsa da circa un mese, di scadimento delle condizioni generali, astenia, sintomi B (febbricola serotina, sudorazioni notturne), tosse stizzosa e adenopatie superficiali palpabili, si presentava al Pronto Soccorso Ematologico del Policlinico Umberto I di Roma. Veniva quindi eseguita una TC total body che evidenziava una falda di versamento pleurico sinistro di 4 cm, numerose formazioni linfonodali di dimensioni aumentate a livello sovra- e sottodiaframmatico e masse bulky, tra cui pacchetti linfonodali a livello sovraclaveare sinistro (7 cm), mediastinico (7 cm) e addominale (15 cm). Quindi, sono state eseguite una biopsia del linfonodo ascellare destro e una biopsia osteomidollare, che hanno permesso di porre diagnosi di linfoma follicolare di grado 3B/linfoma a grandi cellule B secondo WHO 2022³, stadio IV, IPI 4 (età >65 anni, LDH=1017 UI/L -v.n < 235 UI/L, stadio IV, ECOG PS=2).

Si iniziava quindi terapia di prima linea secondo lo schema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone). Alla TC total body di rivalutazione intermedia dopo 4 cicli si evidenziava una risposta parziale. Alla rivalutazione al termine dei 6 cicli di R-CHOP, la PET evidenziava una risposta metabolica completa (Deauville Score 2) e la biopsia osteomidollare risultava negativa.

In considerazione dell'aggressività e del burden di malattia e dell'IPI all'esordio, la paziente iniziava uno stretto follow-up con visite ambulatoriali ogni 3 mesi. A novembre 2024, dopo 6 mesi dal termine dell'ultimo ciclo di R-CHOP, la paziente andava incontro a recidiva di malattia per comparsa di linfadenopatia laterocervicale (recidiva precoce). La biopsia di un linfonodo sovraclaveare destro confermava la diagnosi di linfoma follicolare grado 3B, stadio IV per localizzazione pleurica, IPI 2 (età e stadio IV).

Considerata la recidiva insorta entro i 12 mesi dall'ultima chemio-immunoterapia, la paziente è stata valutata e candidata a immunoterapia cellulare con axi-cel. La paziente veniva pertanto sottoposta a leucoferesi e successivamente a un ciclo di R-DHAP (rituximab, citarabina, cisplatino, desametasone) come terapia bridge. Prima dell'infusione delle cellule CAR-T, veniva sottoposta a PET/TC di rivalutazione che evidenziava una risposta parziale (Deauville Score 3).

A circa un mese dall'afèresi, la paziente veniva quindi ricoverata e sottoposta a chemioterapia linfodepletiva con ciclofosfamide e fludarabina, ed eseguiva l'infusione del prodotto axi-cel a gennaio 2025. In sesta giornata dall'infusione, la paziente presentava CRS di grado 1 trattata con antipiretici e terapia antibiotica per la neutropenia febbrile di grado 4 secondo CTACE v5.0. Per persistenza della febbre oltre 24h e comparsa di cefalea e lieve disgrafia (ICE test 9/10), si decideva di iniziare terapia con anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interleuchina-6, tocilizumab (1 dose) in associazione a desametasone 10 mg Q24 per 3 giorni consecutivi (3 dosi totali)^{4,5}. La risoluzione

definitiva della CRS avveniva in undicesima giornata. Durante il ricovero la paziente ha presentato tossicità ematologica associata alle cellule immuni (Immune Effector Cell-Associated HematoToxicity - ICAHT) di grado 1, con necessità di somministrazione del fattore di crescita per 5 giorni dal giorno +10 al giorno +15. In sedicesima giornata la paziente è stata dimessa.

Per quanto concerne la rivalutazione di malattia, le PET a 1, 3 e 6 mesi hanno mostrato una risposta metabolica completa. A oggi la paziente continua a essere in remissione, prosegue il follow-up e non ha presentato alcuna tossicità a lungo termine.

Discussione e conclusioni

Questo caso clinico mette in luce alcuni aspetti fondamentali nell'ambito della pratica clinica dei pazienti affetti da linfoma a grandi cellule B.

Anzitutto è necessario sottolineare l'importanza di uno stretto schema di follow-up nel corso del primo anno dalla fine della chemio-immunoterapia, con lo scopo di identificare precocemente i pazienti che vanno incontro a recidiva precoce di malattia e che possono giovare del trattamento con immunoterapia CAR-T in seconda linea. Questo stretto follow-up è consigliato in tutti i pazienti, ma soprattutto nei pazienti ad alto rischio, come nel caso della nostra paziente che all'esordio aveva IPI 4 e una malattia estremamente aggressiva e con elevato burden.

Un altro aspetto da sottolineare è che, anche grazie all'identificazione precoce della recidiva, la paziente ha ottenuto una risposta parziale e ha potuto ricevere l'infusione delle cellule CAR-T in condizioni pre-infusionali ottimali e con un CAR-HEMATOTOX basso⁶. Infatti, è stato dimostrato che il CAR-HEMATOTOX non solo è in grado di predire la tossicità ematologica, ma anche le risposte alla terapia con cellule CAR-T⁷.

Inoltre, possiamo mettere in luce che la paziente ha avuto una tossicità estremamente limitata nel breve termine e nessuna tossicità nel lungo termine. La paziente, infatti, ha sperimentato in settima giornata una CRS di grado 1, facilmente gestibile, e un early ICAHT di grado 1, che si è risolto con 5 giorni di somministrazione di fattore di crescita. Questo dato è in linea con gli studi di real-life sulla terapia CAR-T, i cui risultati sono addirittura migliori rispetto agli studi registrativi, grazie anche al progressivo miglioramento della curva di apprendimento nella gestione delle complicanze CAR-T correlate e nella selezione dei pazienti da candidare a terapia CAR-T.

In conclusione, possiamo affermare che l'immunoterapia con cellule CAR-T ha trasformato la prognosi del linfoma a grandi cellule B. Le curve di OS e PFS di questi pazienti sono sicuramente migliori rispetto a quelle dell'epoca pre-CAR-T in cui la mediana di sopravvivenza era di soli 6 mesi⁸.

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

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

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 85-96.
6. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood* 2023; 142: 865-77.
7. 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.
8. 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.