

## Oltre le comorbidità: CAR-T come opzione sicura ed efficace nei pazienti "frail" con DLBCL in seconda linea

EUGENIO GALLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uoc Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento di Scienze di Laboratorio ed Ematologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Ircs, Roma.

Pervenuto il 9 dicembre 2025. Accettato il 15 dicembre 2025.

**Riassunto.** La terapia con CAR-T anti-CD19 è oggi standard in seconda linea per DLBCL recidivato/refrattario, ma la gestione dei pazienti fragili resta controversa per il rischio di tossicità e mortalità non da recidiva. Presentiamo il caso di un uomo di 74 anni con DLBCL ad alto rischio e numerose comorbidità, refrattario alla prima linea, trattato con axicabtagene ciloleucel. Nonostante un punteggio elevato di CIRS e HCT-CI, il paziente non ha sviluppato tossicità severa: solo CRS di grado 1 ben controllato con tocilizumab precoce e citopenia transitoria. Ha ottenuto e mantenuto una risposta completa a 14 mesi dall'infusione. L'esperienza conferma, in linea con i dati ALYCANTE e di coorti real-life, che le comorbidità non predicano da sole gli eventi avversi gravi. Parametri dinamici come ECOG, mEASIX e CAR-HEMATOTOX si rivelano più utili. Escludere pazienti solo per fragilità o comorbidità rischia di privarli di un'opzione potenzialmente curativa.

**Parole chiave.** Axicabtagene ciloleucel, CAR-T, comorbidità, sicurezza.

*Beyond comorbidities: CAR-T as a safe and effective option in frail patients with second-line DLBCL.*

**Summary.** CD19 CAR-T therapy is the second-line standard for relapsed/refractory DLBCL, yet the management of frail patients remains debated due to toxicity and non-relapse mortality risks. We report a 74-year-old man with high-risk DLBCL and multiple comorbidities, refractory to first-line treatment, who received axicabtagene ciloleucel. Despite high CIRS and HCT-CI scores, he only developed grade 1 CRS successfully managed with early tocilizumab and transient cytopenia, achieving durable complete remission at 14 months. This case supports evidence from ALYCANTE and real-world cohorts showing comorbidities alone do not predict severe toxicities. Instead, dynamic parameters such as ECOG, mEASIX and CAR-HEMATOTOX better identify patients at risk. A priori exclusion of frail individuals may unjustly deny access to a potentially curative therapy.

**Key words.** Axicabtagene ciloleucel, CAR-T, comorbidities, safety.

### Introduzione

La terapia con CAR-T anti-CD19 è lo standard terapeutico in seconda linea per pazienti con linfomi diffusi a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) recidivati o refrattari. Questo dato deriva da due grandi studi, ZUMA-7<sup>1</sup> e TRAN-SFORM<sup>2</sup>, ed è validato in numerose esperienze real-life. Il recente dato sempre più consolidato sulla presenza di una cospicua incidenza cumulativa (6-7%) di mortalità legata al trattamento e non alla recidiva (NRM) pone il tema della proporzionalità del rapporto efficacia/rischio in soggetti anziani e fragili, teoricamente a maggior rischio di essere danneggiati da tali eventi avversi. La NRM, infatti, è specialmente dovuta a eventi infettivi, cardiovascolari, o a tossicità acute post-CAR-T<sup>3,4</sup>. D'altro canto, alcuni dati di letteratura supportano l'uso delle CAR-T anche in pazienti con elevate comorbidità, mettendo in discussione se gli score finora utilizzati per la valutazione della fitness dei pazienti siano adeguatamente predittivi in ambito CAR-T.

### Caso clinico

Un uomo di 74 anni si presentava con febbre serotina, calo ponderale, sensazione di discomfort addominale e progressiva astenia. Iniziali esami ematochimici non rivelavano alterazioni rilevanti, a eccezione di una lieve anemia normocitica (Hgb 11 g/dL MCV 90 fL). L'uomo era affetto da alcune patologie cardiovascolari, polmonari, gastroenterologiche e urologiche, in particolare da ipertensione e displipidemia in trattamento farmacologico, diverticolosi, ipertrofia prostatica benigna, per cui è portatore di catetere vescicale a permanenza, e una bronco-pneumopatia cronica ostruttiva dopo una lunga esposizione a fumo (40 pack-years), per cui la diagnosi veniva verosimilmente ritardata attribuendo la sintomatologia alle comorbidità già in atto. Dopo circa 2 mesi dall'inizio della sintomatologia, in seguito alla comparsa di linfadenomegalie superficiali, veniva finalmente eseguita una biopsia linfonodale con cui si poneva diagnosi di linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B, non germinal center secondo l'algoritmo di

Hans. Il paziente era ormai talmente astenico da essere impossibilitato al movimento spontaneo (ECOG 4). L'analisi istopatologica rivelava un linfoma con tripla espressione di BCL2, cMYC e BCL6, con un indice proliferativo superiore al 95%. Gli esami radiologici e medico-nucleari rilevavano una diffusa estensione di malattia, che interessava numerose stazioni linfonodali superficiali, con massa laterocervicale, e profonde, sia sopra che sotto il diaframma, associandosi anche a numerose localizzazioni extra-nodali, in particolare a polmoni, testicoli, prostata, muscoli, scheletro, tiroide, fegato e stomaco (figura 1). Gli esami del midollo osseo e del liquido cefalorachidiano risultavano esenti da interessamento linfomatoso. In definitiva, il paziente veniva considerato portatore di una malattia ad altissimo rischio, IPI 5, CNS-IPI 5, stadio IV EB, e candidato a chemioterapia con 6 cicli di rituximab, doxorubicina liposomiale, vincristina, ciclofosfamide e prednisone (R-COMP), seguiti da due cicli di metotrexate ad alte dosi.

Purtroppo, la terapia di prima linea non otteneva un risultato sufficiente e il paziente si mostrava refrattario (figura 1). In epoca pre-CAR-T, per età e grado di comorbidità il paziente sarebbe stato considerato non eleggibile a trapianto, e avviato a chemioterapie sub-ottimali senza concrete chance di cura. La candidatura a terapia CAR-T con axicabtagene ciloleucel (axi-cel), disponibile in Italia fino ai 75 anni, veniva quindi discussa collegialmente all'interno del board specifico, considerando i vari fattori.

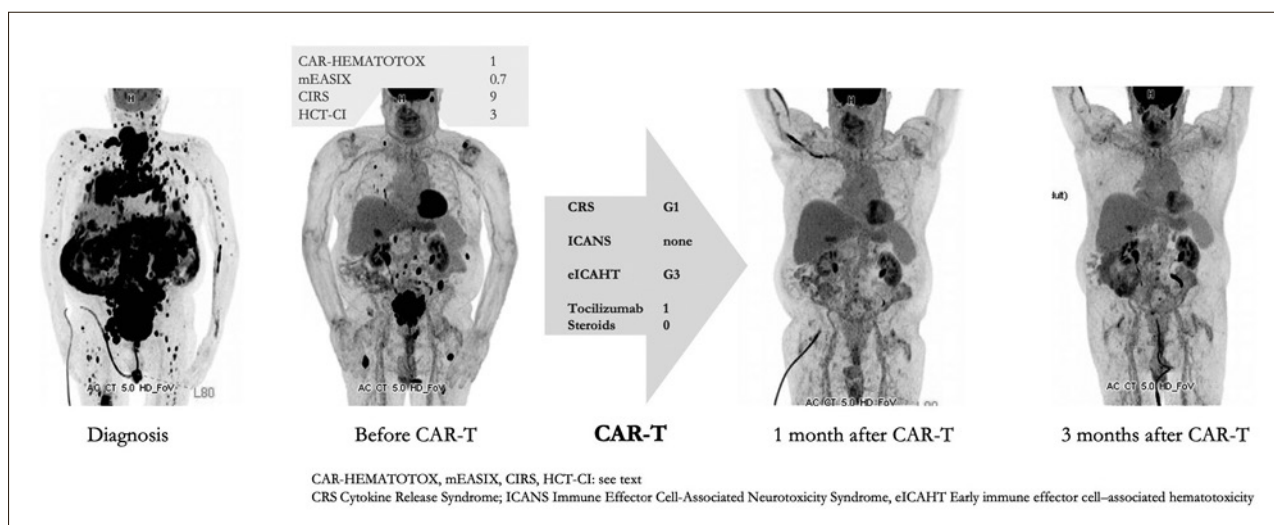
Secondo l'indice di comorbidità CIRS, uno score geriatrico che considera 14 organi o sistemi attribuendo pari importanza a ognuno dei distretti corporei, il paziente avrebbe avuto un punteggio di rischio elevato, pari a 9. Anche considerando uno score di comorbidità più trapiantologico come l'HCT-CI, che si

concentra su organi più sensibili alle terapie cellulari (principalmente polmone, cuore, fegato), il paziente si collocava nella categoria a maggior rischio con un punteggio di 3. D'altro canto, il paziente rispettava i criteri Aifa di eleggibilità al trattamento CAR-T di seconda linea, anche in virtù di un miglioramento dell'ECOG (al momento pari a 1) ottenuto con la chemioterapia di prima linea.

Essendo disponibili alcune evidenze scientifiche, tra cui lo studio ALYCANTE, il paziente veniva candidato a terapia cellulare con axi-cel. Nello studio ALYCANTE, uno studio open-label di fase 2, 62 pazienti con DLBCL non eleggibili a trapianto principalmente per età e comorbidità venivano trattati con axi-cel in seconda linea<sup>5</sup>. Sebbene lo studio non avesse una coorte di controllo, i risultati di efficacia e sicurezza confermarono la fattibilità dell'approccio CAR-T in questa categoria di pazienti, mostrando una risposta completa a 3 mesi nel 71% dei casi e una incidenza di CRS e ICANS di grado 3-4 dell'8,1% e 14,5% dei pazienti.

Dopo aver effettuato l'aferesi, il paziente riceveva un ciclo di polatuzumab-rituximab-bendamustina (Pola-BR), ottenendo una globale stabilità di malattia.

Prima dell'infusione, il paziente veniva rivalutato applicando gli score predittivi attualmente disponibili: il CAR-HEMATOTOX - che predice con maggior precisione l'insorgenza di infezioni e citopenie post-CAR-T - e l'mEASIX - che predice la coagulopatia e la neurotossicità<sup>6-9</sup>. Il paziente presentava un CAR-HEMATOTOX di 1 e un mEASIX di 0,7: entrambi ponevano il paziente a basso rischio di sviluppare tossicità. In particolare, la probabilità di sviluppare infezioni severe (grado  $\geq 3$ ) nei primi 90 giorni post-infusione era attorno al 5%, la durata media attesa della neutropenia grave era attorno a 3 giorni e il rischio di NRM era del 4-5% nei primi 9-12 mesi.



**Figura 1.** Visualizzazione della PET-TC del paziente all'esordio, al momento della candidatura alle CAR-T per malattia refrattaria, e al momento della valutazione della risposta dopo CAR-T a 1 e 3 mesi dopo l'infusione. La figura mostra anche i punteggi di comorbidità e i fattori predittivi di tossicità al momento delle CAR-T (box rettangolare), oltre che (nella freccia) le tossicità realmente affrontate.

Il paziente veniva pertanto ricoverato e avviato a linfodeplezione con dosaggi standard secondo la scheda tecnica del prodotto CAR-T. In terza giornata post-infusione, si osservava l'insorgenza di una febbre isolata non infettiva (TC massima 39 °C), inizialmente responsiva a paracetamolo, ma in seguito ripresentatasi a intervalli più frequenti, ovvero ogni 5-6 ore. Dopo 24 ore, per continue recrudescenze dell'iperpiressia sempre di grado 1, considerando età e comorbidità e in conformità con i dati evinti dalle coorti dello ZUMA-1<sup>10</sup> dove interventi farmacologici precoci miglioravano il profilo di sicurezza delle CAR-T senza inficiarne l'efficacia, si decideva di intervenire con una dose di tocilizumab, seguita da una seconda 8 ore dopo per nuovo picco febbrile.

Il paziente mostrava quindi, ormai in quinta giornata dall'infusione, una riduzione della frequenza dei picchi febbrili, che tornavano ben gestibili con paracetamolo e cessavano del tutto di manifestarsi a partire dalla 6<sup>a</sup> giornata. Il paziente non mostrava neurotossicità né alterazioni meno frequenti, come coagulopatia o attivazioni macrofagiche. Durante la seconda settimana, compatibilmente con la linfodeplezione ricevuta, il paziente mostrava una citopenia transitoria (ICAHT precoce) di grado 3<sup>11</sup>, risoltasi a partire dalla terza settimana dopo l'infusione e mai necessitante fattori di crescita o trasfusioni.

Il paziente veniva quindi dimesso 12 giorni dopo infusione delle CAR-T. Nei primi tre mesi dopo la dimissione, il paziente non sviluppava infezioni rilevanti né richiedeva supporto trasfusionale. Le valutazioni di malattia tramite PET-TC effettuate a 1 e 3 mesi mostravano l'instaurarsi e il mantenersi di una risposta completa, che a ora perdura a 14 mesi dall'infusione senza necessità di consolidamenti o ulteriori trattamenti.

## Discussione

Negli ultimi anni la terapia con cellule CAR-T anti-CD19 ha rivoluzionato il trattamento dei linfomi B a grandi cellule refrattari o recidivati, offrendo una possibilità di cura anche a pazienti che non avrebbero altre opzioni terapeutiche. Uno degli aspetti che rimaneva oggetto di dibattito riguarda la gestione dei pazienti definiti "frail", ovvero portatori di comorbidità multiple o significative, e quindi potenzialmente a rischio aumentato di tossicità severa. Nella pratica clinica quotidiana, infatti, non è raro che la selezione dei candidati venga guidata più dal timore di complicanze correlate alle condizioni generali che da reali evidenze scientifiche.

In un'ampia coorte multicentrica europea di 379 pazienti trattati tra il 2018 e il 2024 con CAR-T CD19 per LBCL, è stato valutato in maniera sistematica l'impatto delle comorbidità sulla sicurezza del trat-

tamento. Circa un terzo dei pazienti presentava un punteggio elevato in almeno uno dei principali sistemi di valutazione della comorbidità (CIRS, HCT-CI, Severe4), ma sorprendentemente la presenza di comorbidità non ha mostrato un'influenza significativa né sull'incidenza né sulla gravità degli eventi avversi più temuti, quali CRS, ICANS e ICAHT, né sui trasferimenti in rianimazione o sull'impiego di steroidi<sup>12</sup>. Allo stesso modo, il burden di comorbidità non si è tradotto in un incremento della mortalità non da recidiva (NRM), che si attestava all'8% a 5 anni, in linea con quanto riportato da registri nazionali e da studi di real-world evidence (CIBMTR, DESCAR-T)<sup>13,14</sup>.

Questi dati hanno implicazioni importanti. Da un lato, confermano che i principali predittori di tossicità rimangono legati a fattori quali lo stato di performance (ECOG), l'infiammazione di base (mEASIX), la riserva ematopoietica (CAR-HEMATOTOX) e il tipo di prodotto CAR-T utilizzato, piuttosto che alle comorbidità croniche tradizionali. Dall'altro, aprono la strada a un ripensamento dei criteri di eleggibilità: pazienti che oggi rischiano di essere esclusi dal trattamento per un punteggio elevato in scale derivate da ambiti diversi (geriatrici o trapiantologici) potrebbero in realtà beneficiare delle CAR-T con un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello dei pazienti "fit".

Naturalmente, va ricordato che il concetto di fragilità non può esaurirsi nella somma delle comorbidità: fattori funzionali, cognitivi e sociali giocano un ruolo rilevante, soprattutto nei pazienti anziani. Tuttavia, lo studio dimostra che le comorbidità in sé non devono rappresentare una barriera insormontabile, e che il rischio di complicanze severe è più correlato a variabili biologiche e dinamiche piuttosto che al bagaglio anamnastico del paziente.

In prospettiva, questi risultati sono coerenti con quanto emerso dagli studi PILOT e ALYCANTE, che hanno dimostrato la fattibilità delle CAR-T anche in pazienti inidonei al trapianto autologo<sup>5,15</sup>. Oltre a ciò, va sottolineata l'importanza della sicurezza ed efficacia di un approccio precoce al trattamento delle tossicità nel momento della loro insorgenza, specialmente in pazienti con maggiori fattori di rischio: il paziente in oggetto, infatti, veniva trattato con tocilizumab senza attendere l'insorgenza di una CRS di grado 2, in conformità ai dati delle coorti dello ZUMA-1 già citate. Tale approccio potrebbe evitare l'escalation di grading delle tossicità e rendere il trattamento CAR-T più maneggevole in pazienti con numerose comorbidità. Se confermati con follow-up più lungo e in coorti più ampie, tali dati potrebbero contribuire a superare una delle barriere più importanti all'accesso a questa terapia: la rinuncia a trattare pazienti complessi per ragioni anagrafiche o di comorbidità.

In conclusione, la presenza di comorbidità non sembra condizionare la sicurezza né l'efficacia delle CAR-T nei linfomi B a grandi cellule. L'esclusione

aprioristica di pazienti "frail" potrebbe quindi privarli ingiustamente di un'opportunità terapeutica potenzialmente salvavita. La valutazione di eleggibilità alle CAR-T dovrebbe pertanto basarsi su parametri dinamici e predittivi di tossicità dimostrati, in modo da garantire un accesso equo e sicuro a tutti i pazienti candidabili.

*Conflitto di interessi:* L'autore 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.; 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.
2. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, 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.
3. Lemoine J, Bachy E, Cartron G, et al. Causes and risk factors of early and late non-relapse mortality after CD19 CAR T-Cell therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): a Lysa Study from the Descar-T Registry. *Blood* 2022; 140 (Suppl. 1): 1859-61.
4. Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med* 2024; 30: 2667-78.
5. 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.
6. 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.
7. Rejeski K, Perez A, Iacoboni G, et al. The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. *J Immunother Cancer* 2022; 10: e004475.
8. Galli E, Sorà F, Hohaus S, et al. Endothelial activation predicts disseminated intravascular coagulopathy, cytokine release syndrome and prognosis in patients treated with anti-CD19 CAR-T cells. *Br J Haematol* 2023; 201: 86-94.
9. 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; 5: 3397-406.
10. Topp MS, van Meerten T, Houot R, et al. Earlier corticosteroid use for adverse event management in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2021; 195: 388-98.
11. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity (ICAHT): EHA/EBMT Consensus Grading and Best Practice Recommendations. *Blood* 2023; 142: 865-77.
12. 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.
13. Kittai AS, Huang Y, Gordon M, et al. Comorbidities predict inferior survival in patients receiving chimeric antigen receptor T Cell therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma: a multicenter analysis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 46-52.
14. Greenbaum U, Hashmi H, Elsayy M, et al. Prognostic impact of comorbidities on outcomes of patients (pts) with relapsed or refractory Large B-Cell Lymphoma (r/r LBCL) treated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy (CART). *Blood* 2022; 140 (Suppl. 1): 4636-8.
15. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1066-77.