

DLBCL refrattario a regime contenente polatuzumab: efficacia delle CAR-T in seconda linea con bridge radioterapico

GUIDO GINI¹, FRANCESCO SARACENI¹

¹Azienda ospedaliero universitaria delle Marche, Ancona.

Pervenuto il 9 dicembre 2025. Accettato il 11 dicembre 2025.

Riassunto. Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) rappresenta il prototipo dei linfomi aggressivi; nonostante i progressi terapeutici, una quota significativa di pazienti resta refrattaria alla prima linea. Le CAR-T anti-CD19 hanno rivoluzionato la seconda linea nei pazienti con recidiva precoce o malattia refrattaria, ma i dati real-world nei casi refrattari a regimi moderni contenenti polatuzumab sono ancora limitati. Descriviamo il caso di una donna di 73 anni con DLBCL GCB stadio IVB, refrattaria a Pola-R-CHP e successivamente non responsiva a R-GEMOX. La paziente è stata candidata ad axicabtagene ciloleucel in seconda linea. A causa di rapida progressione e sintomatologia dolorosa, è stato effettuato un bridging con radioterapia palliativo-debulking sulla massa addominale, ottenendo controllo locale e beneficio clinico. Dopo condizionamento linfodepletivo, l'infusione di CAR-T è stata ben tollerata, con sola CRS di grado 1 e assenza di ICANS. Alla PET a 3 mesi post-infusione la paziente ha ottenuto una remissione completa metabolica. Questo caso conferma l'efficacia e la fattibilità delle CAR-T in seconda linea anche dopo fallimento di polatuzumab e supporta la radioterapia come strategia di bridging efficace e sicura nei pazienti con malattia bulky o sintomatica.

Parole chiave. Axi-cel, CAR-T, DLBCL, polatuzumab, radioterapia.

Introduzione

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) rappresenta circa il 30% dei linfomi non-Hodgkin e costituisce il prototipo dei linfomi aggressivi. Nonostante l'introduzione del rituximab abbia migliorato significativamente la prognosi, circa il 40% dei pazienti presenta malattia refrattaria o in recidiva dopo terapia di prima linea. L'età mediana alla diagnosi è intorno ai 70 anni, fascia in cui la tollerabilità ai regimi intensivi e al trapianto autologo risulta spesso limitata.

Negli ultimi anni, l'avvento delle cellule CAR-T anti-CD19 ha trasformato la gestione del DLBCL R/R. Studi pivotal come ZUMA-7¹ e TRANSFORM² hanno dimostrato la superiorità delle CAR-T rispetto al tradizionale approccio "salvataggio + trapianto autologo"

Refractory DLBCL to a polatuzumab-containing regimen: efficacy of CAR-T therapy in second line with radiotherapy bridging.

Summary. DLBCL represents the prototype of aggressive lymphomas; despite therapeutic advances, a substantial proportion of patients remain refractory to first-line treatment. Anti-CD19 CAR-T therapy has revolutionized the second-line setting for patients with early relapse or refractory disease; however, real-world data in patients refractory to modern polatuzumab-containing regimens remain limited. We report the case of a 73-year-old woman with stage IVB GCB-type DLBCL, refractory to Pola-R-CHP and subsequently unresponsive to R-GEMOX. She was considered eligible for second-line axicabtagene ciloleucel. Due to rapid disease progression and worsening abdominal pain, palliative debulking radiotherapy to the abdominal mass was used as bridging therapy, achieving effective local control and clinical benefit. Following lymphodepleting conditioning, CAR-T infusion was well tolerated, with only grade 1 cytokine release syndrome and no ICANS. At 3 months post-infusion, PET imaging documented a complete metabolic response. This case supports the efficacy and feasibility of second-line CAR-T therapy even after failure of polatuzumab-based treatment and highlights radiotherapy as an effective and safe bridging strategy in patients with bulky or symptomatic disease.

Key words. Axi-cel, CAR-T, DLBCL, polatuzumab, radiotherapy.

nei pazienti refrattari precoci o in recidiva entro 12 mesi, definendo un nuovo standard terapeutico in seconda linea. Tuttavia, rimangono pochi dati real-world sull'efficacia delle CAR-T in pazienti refrattari a regimi di prima linea moderni contenenti polatuzumab vedotin, sempre più diffusi dopo i risultati dello studio POLARIX.

Caso clinico

Donna di 73 anni, ipertesa ben controllata, giungeva alla nostra osservazione nell'aprile 2024 per dolore addominale, stipsi e anoressia.

TC e PET/CT evidenziavano una voluminosa massa addominale (20 cm) con estensione epatica e polmonare. Biopsia epatica: DLBCL, fenotipo centro germinativo (GCB). Stadiazione: IVB, R-IP1 3.

La paziente riceveva 6 cicli di Pola-R-CHP seguiti da 2 somministrazioni di rituximab di mantenimento. Alla rivalutazione (novembre 2024), la PET documentava risposta parziale, con persistenza di captazione addominale (Deauville 4). Nei mesi successivi si osservava progressione metabolica e volumetrica, configurando refrattarietà primaria al polatuzumab.

Nel gennaio 2025 la paziente veniva candidata ad axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in seconda linea, secondo indicazione Aifa. Dopo linfocitoaferesi, riceveva R-GEMOX come bridging, senza beneficio. Per rapido incremento della massa addominale e dolore ingrovescente, si decideva in accordo multidisciplinare per radioterapia palliativo-debulking (18 frazioni, totale 36 Gy), completata il 23 maggio 2025. Il trattamento consentiva un marcato controllo sintomatico e riduzione del SUV max nella sede irradiata.

A giugno 2025 la paziente riceveva condizionamento linfodepletivo (fludarabina 30 mg/m² ×3 + ciclofosfamide 500 mg/m² ×3) seguito da infusione di CAR-T anti-CD19 (axi-cel).

Il decorso post-infusione era caratterizzato da CRS di grado 1 (trattata con tocilizumab) e assenza di ICANS. Dimissione in 15^a giornata post-infusione in buone condizioni generali.

Alla PET a 3 mesi dall'infusione (settembre 2025), la paziente risultava in remissione completa metabolica (Deauville 1), con performance status ottimale e completa risoluzione della sintomatologia.

Discussione

Questo caso illustra l'efficacia e la fattibilità delle CAR-T anti-CD19 in seconda linea, anche in un contesto di refrattarietà primaria a un regime contenente polatuzumab, uno dei fattori prognostici più sfavorevoli nel DLBCL.

La chemioresistenza osservata dopo Pola-R-CHP e R-GEMOX testimonia la perdita di sensibilità ai farmaci citotossici e giustifica la precoce transizione verso un approccio immunocellulare. In tale setting, l'uso di axi-cel trova un solido razionale biologico: l'attivazione costimolatoria CD28 conferisce un'espansione rapida e potente, particolarmente utile in malattie a crescita accelerata.

Un aspetto centrale è rappresentato dalla gestione del bridge. Le opzioni includono chemio-immunoterapia, radioterapia, o combinazioni con anticorpi bi-specifici. Nel nostro caso, la radioterapia mirata ha permesso di ottenere un controllo locale efficace e rapido, riducendo il rischio di progressione durante la finestra di manufacturing, con tossicità sistemica minima.

Diversi studi real-world^{3,4} hanno evidenziato che la radioterapia come bridging migliora il controllo della malattia e non compromette la sicurezza post-infusione.

Nel nostro caso, la CRS di basso grado e l'assenza di neurotossicità confermano la buona tollerabilità anche in pazienti anziani, a dimostrazione che la selezione multidisciplinare (ematologo, radioterapista, intensivista) è cruciale per massimizzare la sicurezza.

Conclusioni

Questo caso sottolinea l'efficacia e la fattibilità delle CAR-T in seconda linea nel DLBCL refrattario a Pola-R-CHP, dimostrando che la radioterapia può rappresentare un bridge ideale nei pazienti con malattia localmente bulky o sintomatica, consentendo l'accesso alla terapia cellulare in condizioni ottimali.

Il successo terapeutico ottenuto - remissione completa in paziente anziana con malattia ad alto rischio - conferma la trasformazione paradigmatica in atto nel trattamento del DLBCL refrattario, dove la terapia cellulare si integra con approcci locali in un percorso multidisciplinare sempre più personalizzato.

Conflitto di interessi: GG dichiara di aver partecipato ad advisory board e testimony per Incyte, Roche, SOBI, Kite, BMS, Takeda, Genili, GSK, Abbvie, Lilly; FS dichiara di aver partecipato ad advisory board per MEDAC Pharma, Sobi, Novartis, e Kite/Gilead. Entrambi gli autori hanno 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. Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2020; 4: 2871-83.
4. Yegya-Raman N, Cheong BY, Cunningham S, et al. Bridging radiotherapy before chimeric antigen receptor T-cells for B-cell lymphomas: an ILROG multicenter study. *Blood Advances* 2025; 9: 3293-303.

Indirizzi per la corrispondenza:

Guido Gini

E-mail: guido.gini@ospedaliriuniti.marche.it

Francesco Saraceni

E-mail: francesco.saraceni@ospedaliriuniti.marche.it