

Terapia CAR-T in un paziente anziano con DLBCL con recidiva precoce (<12 mesi)

ENRICO ORCIUOLO¹

¹UO Ematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.

Pervenuto il 9 dicembre 2025. Accettato il 12 dicembre 2025.

Riassunto. Riportiamo un caso di successo terapeutico con axi-cel in un paziente anziano con diagnosi di linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBCL), in recidiva precoce dopo prima linea di trattamento. Le complicanze insorte durante il ricovero e post-infusione sono risultate gestibili, senza necessità di trattamenti intensivi, e con un follow-up a 10 mesi senza complicazioni.

Parole chiave. Axicabtagene cicloleucel, DLBCL, recidiva precoce, seconda linea.

CAR-T cell therapy in an elderly patient with DLBCL and early relapse (<12 months).

Summary. We report a successful therapeutic case of axi-cell therapy in an elderly patient diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), experiencing early relapse after first-line treatment. The complications that arose during hospitalization and following infusion were manageable and did not require intensive interventions, with a subsequent 10 months follow-up without any criticality.

Key words. Axicabtagene cicloleucel, DLBCL, early relapse, second-line therapy.

Introduzione

L'avvento della terapia cellulare con linfociti CAR-T (chimeric antigen receptor T-cells) ha cambiato la prognosi dei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) refrattari e recidivati. Il DLBCL è il linfoma non-Hodgkin a più alta incidenza e rappresenta una costante sfida terapeutica, specialmente per i pazienti refrattari o con recidiva di malattia (R/R). I pazienti R/R rappresentano circa un terzo dei pazienti trattati e soltanto un 10% di questi poteva ottenere una remissione e una potenziale cura prima dell'avvento delle terapie cellulari con CAR-T e delle immunoterapie con anticorpi bispecifici.

I pazienti anziani R/R, così come i pazienti R/R non elegibili al consolidamento con trapianto autologo di cellule staminali, rappresentavano una sottocategoria di pazienti per i quali le opzioni terapeutiche risultavano maggiormente ridotte, compromettendo spesso una reale possibilità di cura. L'avvento della terapia con cellule CAR-T ha permesso non solo maggiori tassi globali di remissione e prolungamento della sopravvivenza libera da progressione, ma soprattutto di estendere tale esito positivo a quella porzione più fragile di pazienti che non potevano beneficiare di tutte le opzioni terapeutiche potenzialmente curative.

Si riporta il caso di un paziente anziano, affetto da DLBCL con recidiva precoce (<12 mesi), non candidabile a una seconda linea di chemio-immunoterapia e consolidamento autotrapiantologico per limiti di

età (74 anni), ma sottoposto a trattamento con axicabtagene cicloleucel (axi-cel) che ha condotto a una remissione completa attualmente mantenuta dopo 10 mesi dall'infusione.

Caso clinico

Descriviamo il caso di un uomo di 74 anni, giunto alla nostra attenzione nell'agosto 2023 per lesione a rapida crescita a livello sternale. Sottoposto a biopsia, veniva posta diagnosi di DLBCL, sottotipo non-GCB, ABC, Ki67 80%, Double Expressor per positività in immunostochimica di C-MYC e BCL2.

La TC alla stadiazione mostrava la presenza di una massa solida a carattere osteodistruttiva di circa 6,5 x 8 cm (PET captante con SUV max 15,8), occupante manubrio e corpo sternale a stretto contatto con il tronco venoso anonimo, canalizzato. Si riscontrava, inoltre, presenza di ulteriori linfadenomegalie centimetriche, in regione parasternale sinistra, retroclavare, giugulare mediana inferiore sinistra e destra (SUV max 10,6).

Veniva posta diagnosi di DLBCL, stadio Ann Arbor IVA, IPI/R-IPI 2, CNS-IPI 2, per il quale si intraprendeva, a ottobre 2023, trattamento di prima linea con schema R-COMP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina liposomiale, vincristina, prednisone), di cui eseguiva 4 cicli iniziali prima di una interim PET che dimostrava risposta al trattamento con scomparsa di tutte le lesioni, a eccezione di residuo della massa sternale con Deuille score di 3. Il paziente comple-

tava quindi con ulteriori 2 cicli di terapia prima della ristadiazione finale.

La rivalutazione di malattia al termine del trattamento, nel marzo 2024, mostrava ancora la stabilità dimensionale della lesione a carattere osteolitico del manubrio e del corpo sternale seppure con riduzione del SUV, pari a 3,2 (ex 15,8), Deuville score 3.

Alla luce della stabilità dimensionale della massa, seppure in contesto di risposta metabolica, veniva deciso di sottoporre il paziente a radioterapia loco-regionale, eseguita tra aprile-maggio 2024, con 18 sedute per un tot di 36 Gy.

La rivalutazione a distanza di 8 settimane dal termine della radioterapia evidenziava la riduzione dell'impegno sternale, in termini dimensionali e metabolici, ma il riscontro di una nuova localizzazione sospetta per malattia a livello dei tessuti molli e con impegno linfonodale in ambito sovra-claveare destro, metabolicamente attiva (SUV max 5,2) (figura 1).

La biopsia della suddetta lesione, ad agosto 2024, evidenziava una recidiva precoce, entro 12 mesi dal termine del trattamento, di DLBCL, ABC, Ki67 60%, EBV negativo, con espressione di CD19.

Il paziente veniva quindi prontamente riferito presso l'Ambulatorio CAR-T, già munito di esami di ristadiazione, dettagliata storia clinica, esami ematochimici e virologici, che lo candidavano al trattamento di seconda linea con axi-cel. Preso in carico dopo 2 giorni, il paziente si presentava in buone condizioni cliniche generali con ECOG PS 0.

Confermata l'eleggibilità al trattamento con soddisfacimento di tutti i criteri Aifa, il paziente è stato avviato a procedura di linfocitoaferesi, eseguita nel mese di settembre 2024.

In considerazione del basso tumor burden e dell'età anagrafica, veniva deciso di non intraprendere alcuna terapia bridge ma di ridurre al massimo il vein to vein time (V2Vt) così da evitare potenziali tossicità da trattamenti di contenimento non ritenuti strettamente necessari.

Appena ricevuta la conferma della produzione di axi-cel e il superamento dei test di qualità, in attesa

della ricezione del farmaco, il paziente veniva invitato al ricovero per iniziare la linfocitodeplezione. Il paziente, però, per necessità personali, rimandava di una settimana il ricovero.

Il CAR-HEMATOTOX calcolato prima della terapia linfocitodepletiva risultava pari a 1 (Low Risk Group), per cui si decideva di non somministrare desametasone a basso dosaggio al momento dell'infusione e nei due giorni successivi. Iniziava inoltre adeguata profilassi antiepilettica con levetiracetam per garantire livelli farmacologici adeguati al momento della reinfusione.

Dopo tre giorni di terapia linfocitodepletiva, con fludarabina e ciclofosfamide, e 2 giorni di wash-out, come da scheda tecnica, eseguiva reinfusione di axi-cel a inizio novembre. Il paziente iniziava il monitoraggio post-infusione con rilevamento dei parametri vitali 4 volte al giorno e la somministrazione dell'ICE test 3 volte al giorno.

Il paziente presentava già dal giorno +1 iperpiressia, quadro di CRS (sindrome da rilascio citochinico) di grado 1, controllata con la somministrazione di paracetamolo. Veniva comunque sottoposto a emocolture sempre risultate negative, infusione di liquidi per mantenere una pressione arteriosa e una diuresi adeguata e controllata, antibiotico terapia ad ampio spettro fino alla conferma della negatività microbiologica. In giornata +4, per persistenza dell'iperpiressia e per l'incremento del grado di CRS a 2, veniva sottoposto a singola somministrazione di tocilizumab (Ab anti-IL6R), con rapida defervescenza. A distanza di poche ore il paziente sviluppava segni neurologici a rapida insorgenza, con disorientamento spazio temporale, difficoltà all'eloquio, confusione ingravescente, fino a sviluppare uno stato soporoso, delineando così un grado 3 di ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) associato a episodio di desaturazione. Valutato dal Neurologo referente e dall'Intensivista, iniziava terapia con desametasone 10 mg, con dosi ripetute a distanza di 8 ore. La RM encefalo eseguita in urgenza, evidenziava la presenza di minimo enhancement lungo il versante anteriore del lobo

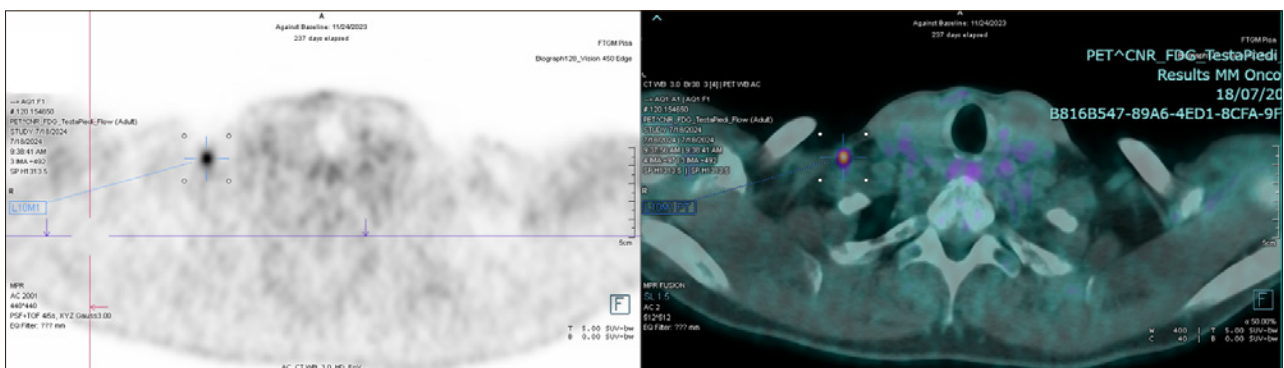


Figura 1. PET alla recidiva.

frontale (come da iperattivazione) e appena percettibile in regione parietale sx, da riferire in prima ipotesi a fenomeni irritativi correlati al quadro di ICANS¹. Il quadro neurologico andava a migliorare già dopo le prime 3 dosi di desametasone e quindi a completa risoluzione a partire dal giorno +6, quando veniva interrotta la terapia del caso.

L'espansione delle cellule CAR-T è stata monitorata durante il decorso e il picco è stato raggiunto al giorno +7, con una concentrazione pari a 38 CAR-T cells/uL, data in cui gli eventi di CRS e ICANS erano risolti (figura 2).

Ancora, il paziente ha sviluppato una anemia di grado lieve-moderato, piastrinopenia e neutropenia di grado lieve (figura 3), con valore di neutrofili mai sotto i 500/mcL (ICAHT grado 0). Veniva dimesso al giorno +12 in condizioni cliniche in ripresa, autosufficiente nella gestione quotidiana, con ECOG PS 1.

La rivalutazione TC e PET a un mese dalla terapia mostrava una remissione completa di malattia, con nessuna evidenza di malattia a livello sovra e sotto diaframmatico, compresa la zona sovraclaveare. Restava invariata dal punto di vista dimensionale l'area litica sternale, con un Deuille score pari a 1. Il

paziente aveva ripreso le normali abitudini di vita e l'attività professionale, in una condizione di normale benessere. Il recupero ematologico era completo, con livelli immunoglobulinici al di sopra della soglia di reintegro per il rischio infettivo, esame obiettivo e neurologico nei limiti della norma.

A tre mesi di follow-up, la TC e la PET confermavano ancora la remissione di malattia che perdura a 10 mesi dalla terapia con axi-cel. Durante il periodo di follow-up il paziente ha mantenuto una conta ematologica adeguata e livelli immunoglobulinici sufficienti, in assenza di episodi infettivi o altre complicazioni, con una normale attività quotidiana di vita e lavorativa analoga a quella del pre-trattamento.

Discussione e conclusioni

L'introduzione della terapia cellulare in seconda linea ha rivoluzionato l'algoritmo terapeutico del DLBCL, fino a qualche anno fa fermo su un regime di salvataggio chemioterapico con successivo autotrapianto, quale unica opzione di consolidamento e remissione, riservata, però, ai soli pazienti giovani e in buone con-

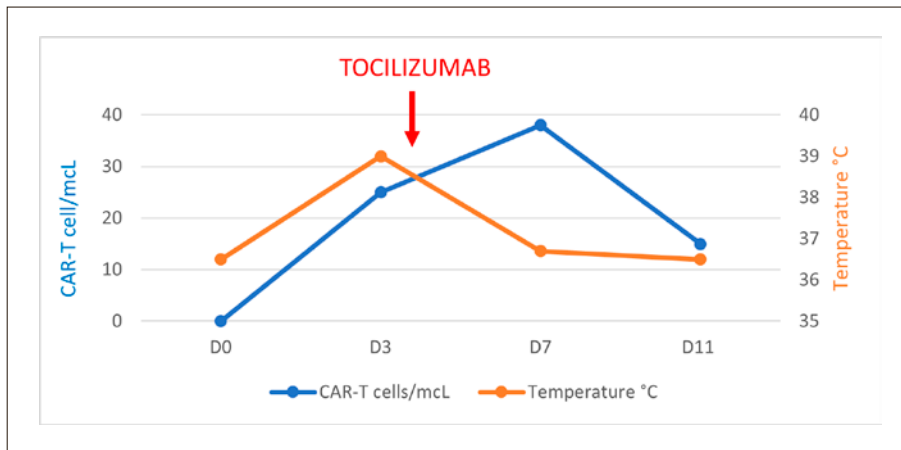


Figura 2. Grafico espansione CAR-T e gestione tossicità.

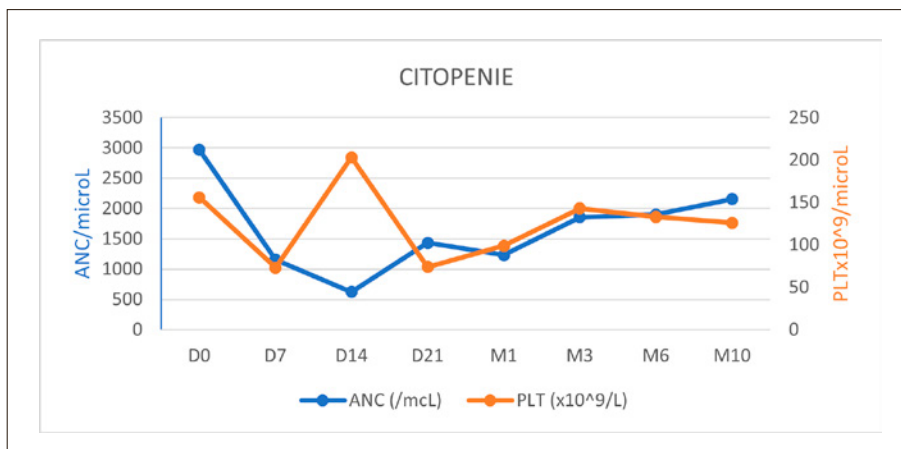


Figura 3. Andamento della conta piastrinica (PLT, in arancio) e dei neutrofili (ANC, in blu) su sangue periferico ai vari time-point post-infusione di CAR-T.

dizioni generali. Inizialmente impiegata come trattamento di terza linea, sulla base dei risultati degli studi registrativi ZUMA-1, JULIET e TRANSCEND-001, la terapia cellulare è stata anticipata alla seconda linea grazie agli studi ZUMA-7 e TRANSFORM, rispettivamente con axi-cel e liso-cel. A ulteriore conferma dell'efficacia, le evidenze real-world evidenziano come un utilizzo anticipato in seconda linea si associ a un miglioramento in questi pazienti della OS e della PFS², oltre che a vantaggi in termini di sostenibilità economica, con minore necessità di ulteriori trattamenti chemio-immunoterapici e un minore numero di ricoveri per complicanze infettive.

Nel caso qui descritto, la terapia CAR-T è stata impiegata in un subset di pazienti di età compresa tra i 70 e i 75 anni^{3,4}, non eleggibili ad autotrapianto, estendendo così una concreta possibilità terapeutica a un sottogruppo altrimenti privo di valide alternative.

Il paziente descritto rappresenta un caso ideale da sottoporre a terapia di seconda linea con axi-cel in quanto con recidiva di malattia entro in 12 mesi e non eleggibile ad autotrapianto per limiti di età. Resta fondamentale un veloce riferimento al centro CAR-T per la presa in carico e la pianificazione strategica per ottimizzare e velocizzare il percorso così da ridurre non solo il V2Vt, gestione del centro CAR-T, ma soprattutto il brain to vein time (B2Vt), dove giocano la loro parte sia il centro referral che il centro Hub. La velocità del percorso ha permesso, nello specifico caso, di non intraprendere alcuna terapia holding o bridging, garantendo un rapido trattamento della recidiva senza il rischio potenziale di tossicità dovuta a un'ulteriore chemio o immunoterapia in un paziente potenzialmente fragile per l'età⁵. La scelta di non effettuare terapia bridge è stata facilitata da un basso tumor burden e dalla possibilità di completare velocemente il percorso. La velocità del percorso CAR-T è associata a una maggiore efficacia del trattamento. Un V2Vt inferiore a 40 giorni si associa a una maggiore probabilità di risposta e a un miglioramento della sopravvivenza. Infusioni più precoci, pur correlando con esiti clinici favorevoli, possono tuttavia essere associate a un'incidenza più elevata di neurotossicità, in particolare nei pazienti con V2Vt <28 giorni. Axi-cel ha inoltre dimostrato di garantire tempi di V2Vt più brevi rispetto ad altri prodotti CAR-T⁶, con la consegna del prodotto finale entro le 3 settimane dalla raccolta. La rapida restituzione del farmaco permette di iniziare la linfocitodeplezione una volta confermata la produzione della CAR-T in modo da ricevere la sacca con il paziente già sottoposto a linfocitodeplezione e pronto per la reinfusione, guadagnando ulteriori giorni nel V2Vt e B2Vt. Nel caso in questione, il V2Vt e il B2Vt sono stati incrementati per volontà del paziente, che resta comunque parte attiva del progetto e della programmazione.

La prevenzione e la gestione delle complicanze dovute al trattamento sono un altro punto cruciale

da pianificare. La stratificazione mediante il CAR-HEMATOTOX, effettuata prima dell'inizio della linfocitodeplezione, consente di identificare i pazienti ad alto rischio di neutropenia prolungata e, in particolare, quelli predisposti a sviluppare un fenotipo midollare aplastico^{7,8}. Il rischio definito dal CAR-HEMATOTOX può guidare le decisioni terapeutiche riguardanti l'impiego di steroidi, G-CSF e la profilassi antibiotica. Il paziente qui descritto, presentando un basso rischio, non è stato avviato a profilassi con desametasone per ridurre il grado di una possibile CRS e ICANS, e non ha sviluppato una tossicità ematologica di grado elevato nel post-trattamento. La profilassi con levetiracetam deve essere effettuata già a partire dall'inizio della linfocitodeplezione per garantire livelli plasmatici adeguati al momento del potenziale sviluppo di ICANS.

Inoltre, sebbene axi-cel abbia dimostrato avere tassi maggiori CRS e ICANS ≥ 3 rispetto agli altri prodotti, l'accesso a cure intensive nei reparti di rianimazione rimane limitato e, nella maggior parte dei casi, la gestione degli effetti collaterali avviene con successo con l'utilizzo dei farmaci a disposizione. Il paziente qui descritto ha presentato una CRS significativa di grado 2 al giorno +4, che ha richiesto l'impiego di una dose di tocilizumab. La successiva comparsa di ICANS è stata gestita secondo le linee guida interne con la collaborazione del Neurologo e dell'Intensivista, senza necessità di trasferimento presso la terapia intensiva non essendo presenti criticità dei parametri vitali del paziente e bisogno di cure intensive quali supporto ventilatorio meccanico. Il corretto trattamento con il desametasone ha condotto a un rapido miglioramento della sintomatologia e alla risoluzione entro le 48 ore, non rendendo necessario l'impiego di altri farmaci quale l'anakinra, da associare in caso di non iniziale rapida risposta, o alte dosi di steroidi che si associano comunque a una ridotta efficacia del trattamento per effetto immunosoppressivo e linfocitolitico.

La rivalutazione post-trattamento è raccomandata a 4 settimane dal trattamento e il paziente descritto aveva ottenuto una remissione completa metabolica, confermata a 3 mesi e successivamente nel tempo. Resta fondamentale ricordare che il rischio infettivo per questi pazienti è elevato, per cui è importante monitorare i livelli immunoglobulinici e sottoporre a reintegro con Ig vena pazienti con livelli inferiori a 400 mg/dl di IgG e/o con episodi infettivi ricorrenti.

La qualità di vita dei pazienti resta infine un parametro importante, con possibilità di completo recupero già a breve termine dopo il trattamento, con reintegro sociale e lavorativo e ripresa delle normali abitudini di vita già entro un mese, nonostante possibili importanti tossicità, come nel paziente descritto sia di CRS che di ICANS, e in un setting di età al di sopra dei 70 anni.

La terapia CAR-T rappresenta un'opzione efficace e sicura nei pazienti con recidiva precoce o refrattari alla prima linea, configurandosi come la strategia terapeutica più appropriata anche nel paziente anziano, non potenzialmente eleggibile ad autotrapianto.

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. Fontanelli L, Pizzanelli C, Milano C, et al. Pre-existing frontal lobe dysfunction signs as predictors of subsequent neurotoxicity in CAR T cell therapy: insights from a case series. *Neurol Sci* 2023; 44: 3291-37.
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. Chihara D, Liao L, Tkacz J, et al. Real-world experience of CAR T-cell therapy in older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 142: 1047-55.
4. Bernning P, Shumilov E, Maulhardt M, et al. Chimeric antigen receptor-T cell therapy shows similar efficacy and toxicity in patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 and older compared to younger patients: a multicenter cohort study. *Hemasphere* 2024; 8: e54.
5. Wallington DG, Imber BS, Scordo M, Robinson TJ. The role of radiotherapy in lymphoma patients undergoing CAR T therapy: past, present, and future. *Semin Radiat Oncol* 2025; 35: 99-109.
6. 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.
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. 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.