

CAR-T: un'opzione efficace nel paziente refrattario primario

MARIA CHIARA TISI¹, MICHELE WIECZOREK¹, MARCELLO RIVA¹

¹UO Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza.

Pervenuto il 9 dicembre 2025. Accettato il 16 dicembre 2025.

Riassunto. La terapia a cellule T con recettore chimerico (CAR-T) ha decisamente migliorato la prognosi dei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), dimostrando una superiorità rispetto al precedente percorso intensivo tradizionale. In questo articolo descriviamo la storia di una paziente di 69 anni, con diagnosi di DLBCL, trattata nel 2024 con axi-cel per refrattarietà alla prima linea con R-CHOP, dopo bridge con PolaBR e radioterapia associata. La PET 18F-FDG a un mese dalla terapia CAR-T mostrava una remissione completa del linfoma, tuttora confermata, a più di un anno dall'infusione. Il trattamento della paziente nella fase immediatamente successiva all'infusione ha necessitato la gestione di un evento di CRS e ICANS, per cui la paziente riceveva dapprima somministrazione di tocilizumab per la CRS e successivamente di desametasone per la comparsa di ICANS, con rapida risoluzione dei sintomi. Questo caso conferma il potenziale di efficacia di axi-cel, in una malattia molto estesa, sintomatica e chemiorefrattaria, e risulta particolarmente didattico per le specifiche tossicità da "immuno-effector T cells" che si sono verificate, sia per l'importanza del loro riconoscimento sia per il loro trattamento precoce. Questi elementi che fanno sì che gli aspetti di safety non costituiscano più un ostacolo al trattamento più efficace in questa tipologia di pazienti.

Parole chiave. CAR-T, linfoma diffuso a grandi cellule B, neurotossicità, steroidi.

CAR-T: an effective option in primary refractory patients.

Summary. Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy has significantly improved the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), setting as the new standard of care. Below, we describe the case history of a 69-year-old female patient diagnosed with DLBCL, treated in 2024 with axi-cel for refractory disease to first-line with R-CHOP, after bridging therapy with PolaBR and associated radiotherapy. 18F-FDG-PET scan performed one month after CAR-T therapy showed complete remission of the lymphoma, and the patient is still in remission, at more than one year after the infusion. Patient treatment after infusion required the management of a CRS and ICANS requiring tocilizumab for CRS and subsequently dexamethasone for the ICANS, with rapid resolution of symptoms. This experience confirms the potential efficacy of axi-cel in a very extensive, symptomatic, and chemorefractory disease, and is very informative due to the specific immuno-effector T cell toxicities that occurred, both for the importance of their recognition and for the importance of their early treatment. These factors now ensure that safety considerations are no longer a barrier to offering the most effective treatment to this group of patients.

Key words. CAR-T, diffuse large B cell lymphoma, neurotoxicity, steroid.

Introduzione

La terapia a cellule T con recettore chimerico (chimeric antigen receptor T-cells - CAR-T) ha decisamente migliorato la prognosi dei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B cell lymphoma - DLBCL), confermando risposte durature nel follow-up a lungo termine¹ anche nei pazienti di più complessa gestione, grazie anche a un controllo sempre più efficace delle tossicità specifiche dei trattamenti con "immune effector T cells"¹.

Di seguito descriviamo la storia di una paziente con diagnosi di DLBCL refrattaria alla prima linea con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, prednisone), scarsamente responsiva alla terapia bridge nonostante l'utilizzo combinato di Pola-B-R (polatuzumab, bendamustina, rituximab) e radioterapia. La paziente è stata sottoposta a trattamento con axicabtagene ciloleucel (axi-cel)² e il decorso clinico risulta oggi, a oltre un anno dall'infusio-

ne, caratterizzato da una fase di remissione completa duratura e da un miglioramento della qualità di vita. Nella fase immediatamente successiva all'infusione la paziente ha superato rapidamente e con successo le complicanze a breve termine della terapia (CRS G2 e ICANS G3).

Questo caso risulta didattico per mostrare l'evoluzione della gestione degli eventi avversi a breve termine tipici delle terapie cellulari, che a oggi possono essere prevedibili grazie ad alcuni parametri come il volume di malattia e lo stato infiammatorio all'infusione del CAR-T. Lo score m-EASIX (che include i livelli di LDH, la PCR e la conta piastrinica), applicato nei primi giorni dopo l'infusione, ha per esempio mostrato una capacità predittiva accurata sul rischio di sviluppare la tossicità neurologica Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), oltre che una Cytokine Release Syndrome (CRS)³. Inoltre, l'evidenza proveniente dai dati di real-world evidence (RWE) mostra quanto, nel tempo, l'incidenza, la severità e la durata degli eventi avversi si

sia sensibilmente ridotta, consentendo l'espansione della popolazione trattata con terapie CAR-T anche in contesti precedentemente esclusi dai trial regolativi, con una consistenza dei risultati di efficacia.

Caso clinico

Una donna di 68 anni giungeva all'attenzione del nostro centro nel marzo 2024, con la proposta di candidatura a trattamento CAR-T per refrattarietà alla prima linea di trattamento chemio-immunoterapico.

In anamnesi patologica remota venivano segnalate dislipidemia e infezioni recidivanti delle vie urinarie; allergia al bactrim, non altri precedenti significativi.

La paziente aveva ricevuto la diagnosi di linfoma non-Hodgkin DLBCL NOS, germinal center B-type secondo algoritmo di HANS⁴, mediante biopsia di massa retroperitoneale eseguita nel luglio 2023 (immunoistochimica positiva per CD20, Bcl6, CD10, Bcl2, c-MYC pari a circa 90%; indice proliferativo ki67 pari al 90%, esame FISH per MYC non valutabile). All'esordio di malattia la tomografia a emissione di positroni (PET-TAC con 18F-FDG) mostrava un intenso accumulo di radiofarmaco in corrispondenza di voluminosa massa addominale, con SUV pari a 42, e ulteriori aree di captazione in prossimità di tale massa, in regione paravertebrale, ilare splenica, iliaca comune destra, nel tessuto adiposo addominale e nel parenchima renale destro, richiedente il posizionamento di stent DJ ureterale destro per idronefrosi. Lo stadio secondo Ann Arbor era IVB, R-IPI poor, CNS-IPI high risk.

La paziente veniva trattata presso il centro referral con chemio-immunoterapia secondo schema R-CHOP a partire dall'agosto 2023, completando il sesto ciclo nel gennaio 2024. Riceveva inoltre profilassi con rachicentesi medicata per l'alto rischio di progressione al sistema nervoso centrale (CNS). Le condizioni generali della paziente erano migliorate durante il trattamento di prima linea, ma la PET-TAC con 18F-FDG di fine trattamento mostrava una persistenza di malattia, con elevato accumulo (SUV max=30,87) a livello della formazione bulky addominale, per cui veniva inviata alla nostra attenzione per candidatura ad axi-cel.

Alla valutazione presso il nostro centro CAR-T la paziente mostrava un performance status di 1, con la presenza di una tumefazione palpabile in ipocondrio di 9x3x5 cm. Riferiva inoltre importante inappetenza, e si presentava marcatamente sottopeso. Non presentava febbre o altri sintomi sistemici. All'emocromo si evidenziava un'anemia moderata (Hb 10,8 g/dl) verosimilmente da infiammazione cronica; le funzionalità renale ed epatica erano adeguate, l'LDH risultava aumentato (393 U/l vs 240 U/l), gli indici infiammatori

erano lievemente aumentati: PCR pari a 7,9 (v.n. <5), ferritina 303 µg/L (v.n. 18-250).

Il 12/04/24 la paziente veniva sottoposta a linfocitoferesi per axi-cel, e 2 giorni dopo iniziava terapia bridge con PolaBR⁵. Nel corso della terapia bridge la paziente mostrava una persistente inappetenza, con calo ponderale significativo. La massa in ipocondrio rimaneva palpabile, di diametro di 6x7 cm, leggermente in riduzione. Un'ecografia dopo un ciclo PolaBR confermava una iniziale riduzione della massa (7,5x4,2x5 cm), per cui si eseguiva un secondo ciclo di terapia bridge con PolaBR e si programmava trattamento radioterapico sulla massa bulky in epigastrio, che la paziente eseguiva in 10 sedute fino al 01/06/2025 (dose totale 25 Gy)⁶, senza particolari effetti collaterali aggiuntivi. La PET-TAC con 18F-FDG eseguita al termine della terapia bridge mostrava una marcata riduzione del conglobato adenopatico centro-addominale, residuando circoscritta area di captazione nella sua porzione inferiore destra; rilevava però una comparsa di iperaccumulo con SUV max 22,3 in adiacenza al polo superiore del rene sinistro, concludendo per una risposta dissociata di malattia.

Considerato il controllo di malattia e la riduzione della massa bulky, veniva iniziato rapidamente (5 giorni dal termine della radioterapia) un trattamento linfodepletivo con fludarabina-ciclofosfamide secondo scheda tecnica, e la paziente veniva sottoposta a infusione di axi-cel in data 12/06/2025. Il CAR-HEMATOTOX score calcolato al ricovero risultava high-risk (3 points), mentre lo score m-EASIX calcolato nella giornata +3 risultava elevato^{7,3}. Nella fase post-infusione la paziente presentava dapprima febbre persistente a partire dal giorno +1, con associata ipotensione dal giorno +2, compatibile con CRS G2, che veniva trattata con tocilizumab (per due dosi totali), ottenendo risoluzione della CRS, con rapido sfebbramento e recupero dei valori pressori. Il giorno +5 si verificava nuovo episodio di CRS G2 con desaturazione, e concomitante tossicità neurologica di grado severo (ICANS G3), caratterizzata da un quadro di afasia motoria, ICE score 1/10 (figura 1A e 1B), con rilievo all'elettroencefalogramma (EEG) di un ritmo rallentato e con onde a caratteri aguzzi bilateralmente, principalmente sulle derivazioni fronto-centrali a sinistra (figura 2); il quadro era compatibile con encefalopatia metabolica severa con numerose anomalie epilettiformi. Veniva inoltre eseguita una risonanza magnetica (RM) encefalica che non documentava alterazioni di rilievo. Veniva iniziato da subito trattamento con desametasone 10 mg ogni 6 ore associato a terapia antiepilettica con levetiracetam, assistendo a una progressiva rapida risoluzione dei sintomi nell'arco delle successive 72 ore. Gli EEG seriati che venivano eseguiti il g+6 e il g+7 dall'infusione del CAR-T documentavano un miglioramento dell'encefalopatia, con scomparsa delle anomalie epiletti-

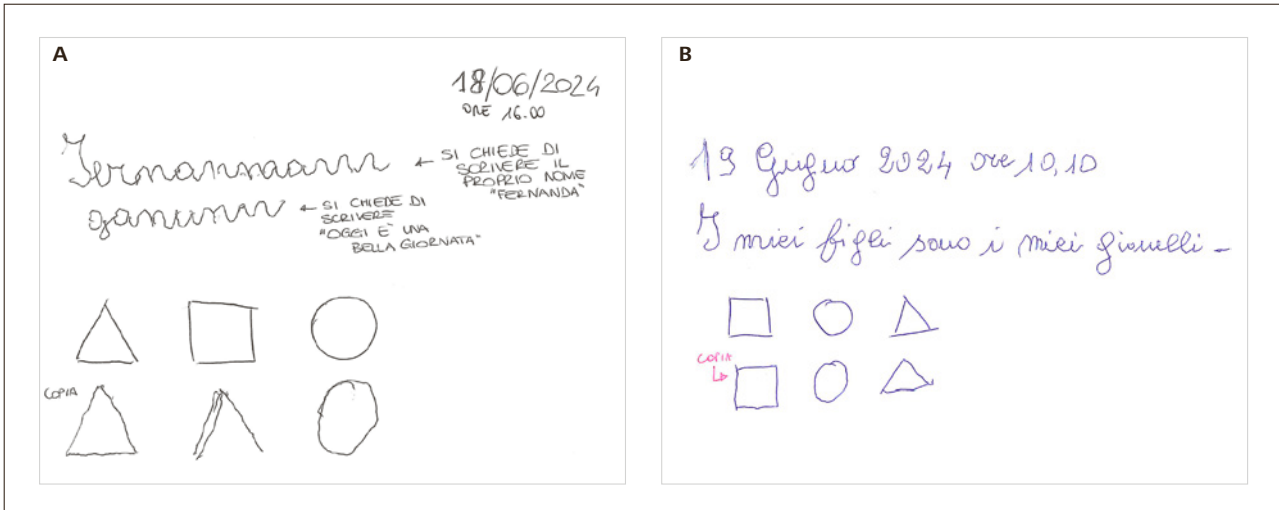


Figura 1. A. ICE score con test della scrittura al riscontro dell'ICANS; B. ICE score con test della scrittura il giorno seguente al riscontro dell'ICANS, dopo 2 dosi di desametasone.

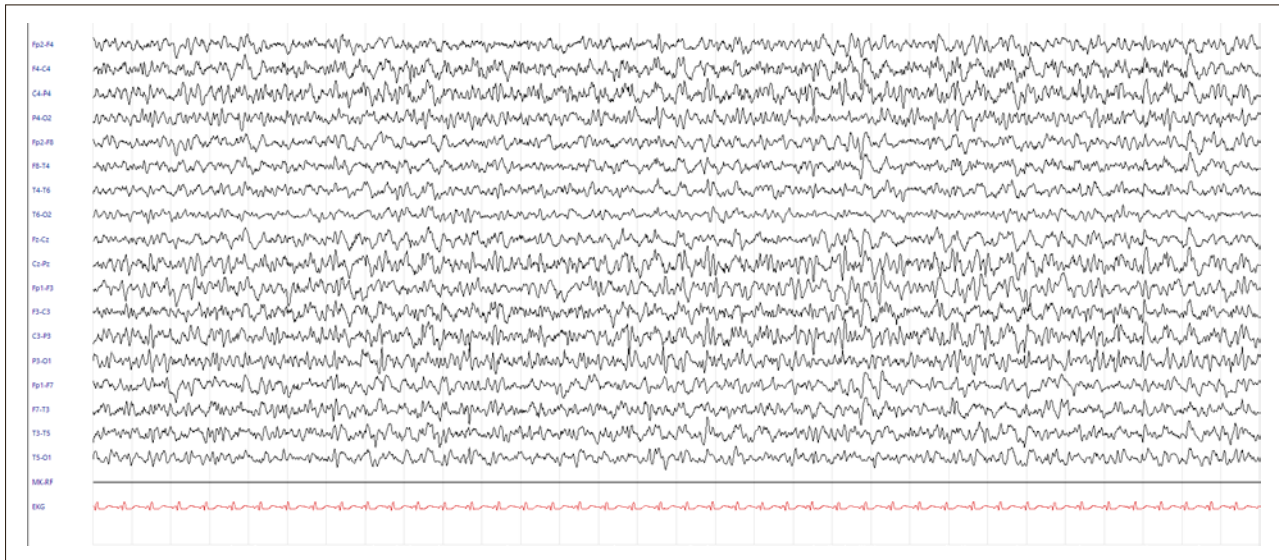


Figura 2. Tracciato EEG allo sviluppo dell'ICANS (ritmo in banda theta-delta con caratteri aguzzi bilateralmente a prevalente estrinsecazione sulle derivazioni fronto-centrali, maggiormente a sinistra).

formi. Al g+8 (3 giorni dopo l'inizio dell'ICANS), la paziente era in totale recupero neurologico, con CRS G0 e ICANS G0, per cui si iniziava rapido décalage steroideo, che veniva terminato a 6 giorni dall'inizio della sintomatologia neurologica (dose totale di desametasone somministrato pari a 170 mg).

Durante il ricovero veniva riscontrata inoltre una elevata carica di DNA circolante di Parvovirus B19 in assenza di correlati clinico-laboratoristici, per cui veniva supportata con gammaglobuline ad alto dosaggio. A una tomografia assiale computerizzata (TC) torace eseguita dopo la risoluzione delle tossicità specifiche del trattamento (al giorno +10), veniva documentata una polmonite bilaterale, per cui la paziente veniva trattata con terapia antibiotica empirica, con ri-

soluzione del quadro. Non sono stati identificati patogeni implicati nelle indagini microbiologiche del caso.

Durante la degenza la paziente presentava inoltre tossicità ematologica, in particolare anemia di grado 4 secondo CTCAE v 5.0, supportata con 4 unità di emazie concentrate, piastrinopenia di grado 4, supportata con 2 unità di concentrato piastrinico, e neutropenia di grado 4 per cui riceveva fattori di crescita granulocitari.

Il saggio citofluorimetrico di espansione delle cellule CAR-T documentava un picco di espansione massima pari a 222,05 CAR-T cells/uL, registrato in giornata +7, in corso di CRS e ICANS.

In giornata + 15 post-infusione la paziente veniva dimessa dalla degenza, con discreto recupero delle

capacità funzionali. Il performance status era pari a 1, l'emocromo mostrava Hb 9,6 g/dl, Plts 26000/mmc, GB 7600/mmc, N 6700/mmc, i valori di LDH si erano normalizzati. La PET-TAC con 18F-FDG eseguita al giorno +30 mostrava un quadro di risposta metabolica completa di malattia (figura 3), che veniva confermata agli esami radiologici eseguiti successivamente nel follow-up (PET-TAC a 3, 6 mesi e TC a 12 mesi dall'infusione). La paziente proseguiva terapia con levetiracetam e monitoraggio neurologico fino al terzo mese dopo l'infusione, senza presentare ulteriori tossicità specifiche come CRS o ICANS tardive. Le citopenie si risolvevano entro i 90 giorni, in assenza di successivo fabbisogno trasfusionale né di terapia di supporto con fattori di crescita. A 4 mesi dal CAR-T veniva rimosso lo stent urinario e la paziente mostrava un netto miglioramento delle condizioni generali con incremento ponderale e ripresa delle attività quotidiane.

Nel follow-up a lungo termine la paziente presentava persistente ipogammaglobulinemia, per cui proseguiva supplementazione periodica di Ig ev con l'obiettivo di mantenere i valori di IgG superiori a 400 mg/dl⁸. La paziente non presentava citopenie tardive né eventi infettivi nel follow-up.

Discussione

L'obiettivo primario del trattamento del caso clinico sopra riportato, caratterizzato da una malattia molto aggressiva e chemioresistente, è stato orientato *in primis* a garantire la somministrazione della terapia CAR-T che ha dimostrato i migliori risultati di effica-

cia in contesti in cui la terapia convenzionale abbia precedentemente fallito, e in cui anche l'intensificazione di un approccio chemo-based (CT di salvataggio seguita eventualmente da ASCT di consolidamento) non porta a risultati soddisfacenti in termini di controllo della malattia e possibilità di guarigione.

È stato dimostrato in diversi lavori che il carico volumetrico di malattia e lo stato di progressione e infiammazione al momento del trattamento con CAR-T⁹ possono favorire l'insorgenza di tossicità di grado più severo. Di conseguenza, una tempestiva identificazione del paziente chemiorefrattario e una terapia bridge efficace¹⁰ possono ridurre i tassi di tossicità acute post-CAR-T, pur tenendo in considerazione che la riduzione del tempo tra l'afèresi e l'infusione della terapia CAR-T (vein-to-vein time) rappresenta di per sé un fattore prognostico indipendente dallo stato di malattia al momento dell'infusione. Oggi, la gestione delle tossicità tipiche delle terapie CAR-T si giova, inoltre, dello sviluppo di possibili score predittivi, come lo score m-EASIX, che include i livelli di LDH, PCR e conta piastrinica valutati nei primi giorni dopo l'infusione, che può rappresentare un tool di ausilio per i clinici, in particolare per attuare pratiche di monitoraggio più intensivo o di trattamento precoce della CRS e dell'ICANS. Un ulteriore approccio, che si sta diffondendo in diversi centri di trattamento, è quello di mettere in atto terapie preventive a scopo di profilassi delle tossicità, come l'utilizzo di steroidi nei primi giorni dell'infusione secondo lo schema della coorte 6 dello studio ZUMA-1¹¹, o l'utilizzo di anakinra, in profilassi o alla prima resistenza allo steroide^{12,13}. Questi diversi metodi necessitano di maggiore

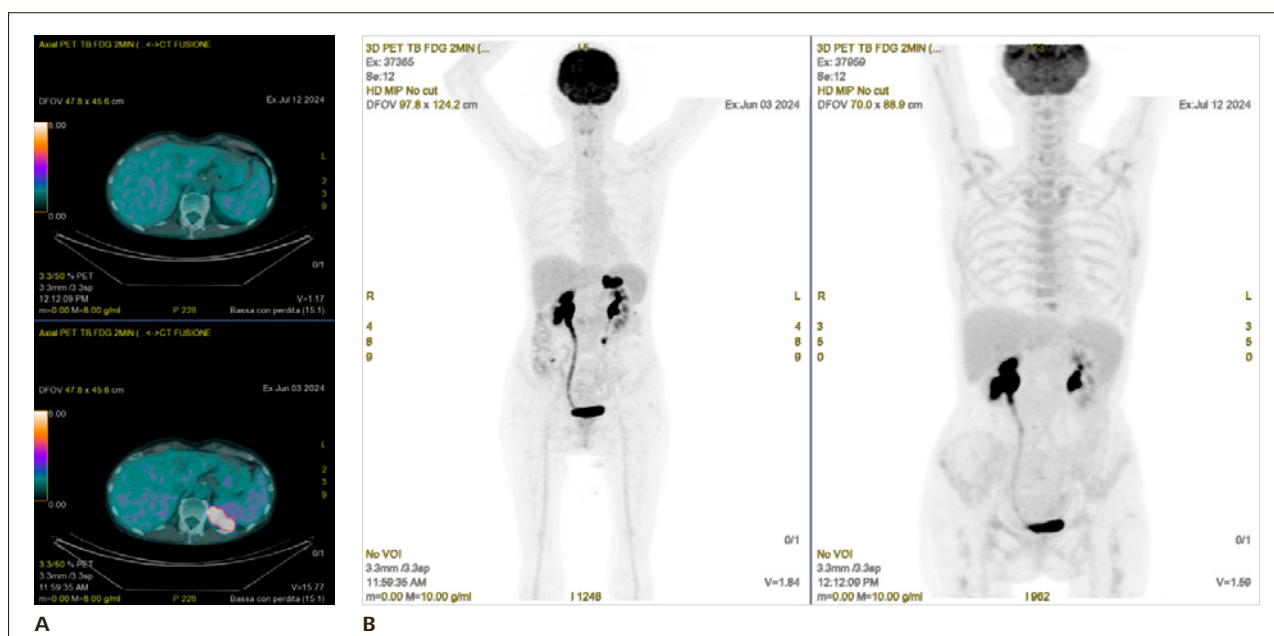


Figura 3. PET-TAC 18F-FDG pre e post CAR-T. **A.** Immagini PET preinfusione (immagine sotto) e a +30 giorni dall'infusione di Axi-Cel (sopra) – sezione coronale. **B.** immagini PET preinfusione (immagine a sinistra) e a +30 giorni dall'infusione di Axi-Cel (a destra) – sezione assiale.

esperienza ed eventuali protocolli di validazione, ma permettono di favorire l'accesso al trattamento più efficace anche a pazienti più complessi, rendendolo più sicuro e meno tossico.

Infine, la gestione delle tossicità specifiche dei trattamenti con "immune effector T cells"^{2,8} è guidata da algoritmi ben precisi, per i quali i centri hub di trattamento sono costantemente formati e aggiornati. Tutto quanto precedentemente riportato rende conto, nella pratica clinica e nell'esperienza real life¹⁴ – sebbene la popolazione trattata sia spesso più complessa della popolazione dello studio registrativo ZUMA-7 –, di risultati sovrapponibili agli studi clinici in termini di efficacia, e con una netta riduzione dei gradi severi di tossicità in termini di CRS o ICANS, oltre che della loro durata¹⁵, consentendo, per esempio, nel caso clinico riportato, una completa risoluzione della sintomatologia in meno di 72 ore senza sequele.

Conclusioni

Abbiamo qui descritto la storia di una paziente con malattia molto aggressiva e chemioresistente, trattata con axi-cel in seconda linea con risposta completa al trattamento. La paziente ha presentato tossicità acute, in particolare CRS G2 e ICANS G3, che sono state immediatamente riconosciute e trattate con successo, in assenza di tossicità persistenti o comparsa di complicanze tardive.

Conflitto di interessi: l'autrice ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

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

Bibliografia

1. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 625-38.
2. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *NEJM* 2023; 389: 148-57.
3. 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; 14: 3397-406.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
5. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv* 2021; 5: 2707-16.
6. Wallington DG, Imber BS, Scordo M, et al. The Role of radiotherapy in lymphoma patients undergoing CAR T therapy: past, present, and future. *Semin Radiat Oncol* 2025; 35; 1: 99-109.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Roddie C, Neill L, Osborne W, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023; 7: 2872-83.
11. Oluwole OO, Bouabdallah K, Muñoz J, et al. Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2021; 194: 690-700.
12. Gazeau N, Liang EC, Wu QV, et al. Anakinra for refractory cytokine release syndrome or immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after Chimeric Antigen Receptor T cell therapy. *Transplant Cell Ther* 2023; 29: 430-7.
13. Strati P, Jallouk A, Deng Q, et al. A phase 1 study of prophylactic anakinra to mitigate ICANS in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023; 7: 6785-9.
14. Lee DC, Kambhampati S, Odstrcil-Bobillo MS, et al. Real-world early outcomes of second-line axicabtagene ciloleucel (axi-cel) therapy in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL). *Blood* 2024; 144 (supp 1): 526.
15. 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.

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Chiara Tisi
 UO Ematologia
 Ospedale San Bortolo
 Viale Ferdinando Rodolfi 37
 36100 Vicenza
 E-mail: mariachiara.tisi@aulss8.veneto.it