

The young side of
LYMPHOMA

gli under 40 a confronto

Reggio Emilia, Hotel Mercure Astoria
2-3 ottobre 2026

**Tossicità acuta da CAR-T: identificazione e
management**

Livia Donzelli

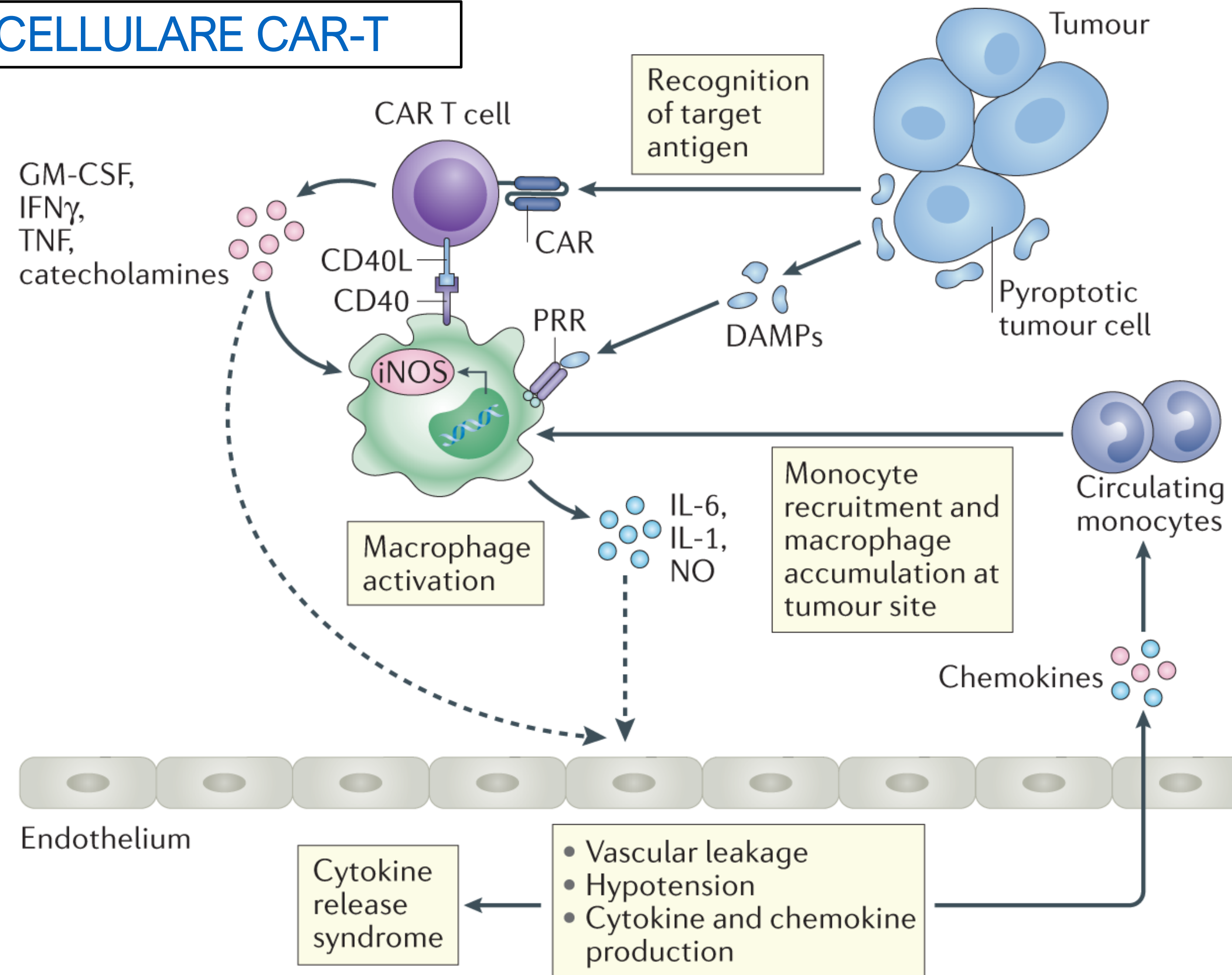
Sapienza Università di Roma, Unità di Ematologia



Disclosures of Livia Donzelli

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
AbbVie							x
Bristol Myers Squibb							x
Gilead							x
Sobi							x

IMMUNOTERAPIA CELLULARE CAR-T



Morris E.C. et al. Nat Rev Immunol. 2022 Feb;22(2):85-96

TOSSICITA’ DA CAR-T:
EVOLUZIONE ASTCT

Lee D.W. et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):625-638

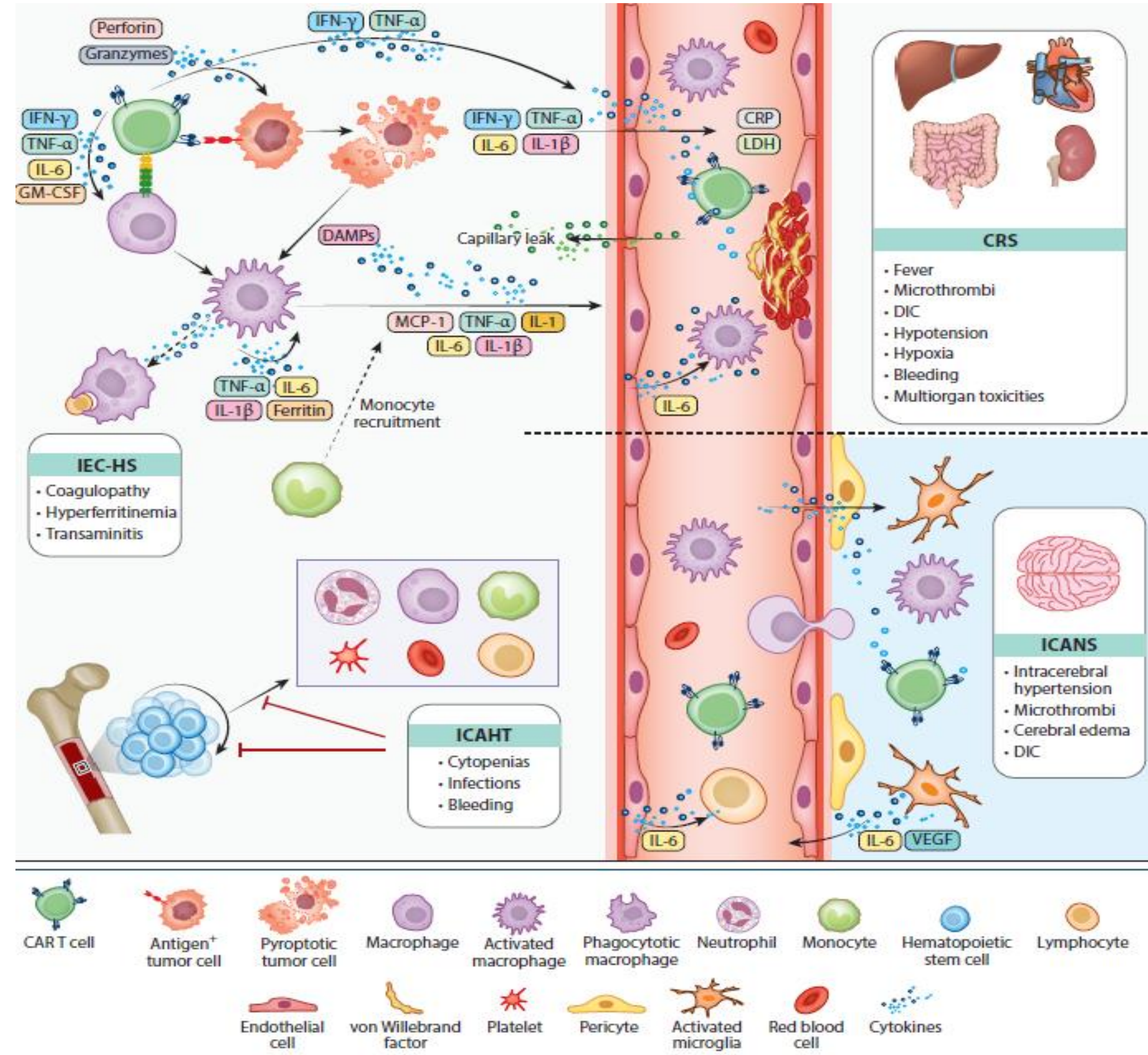
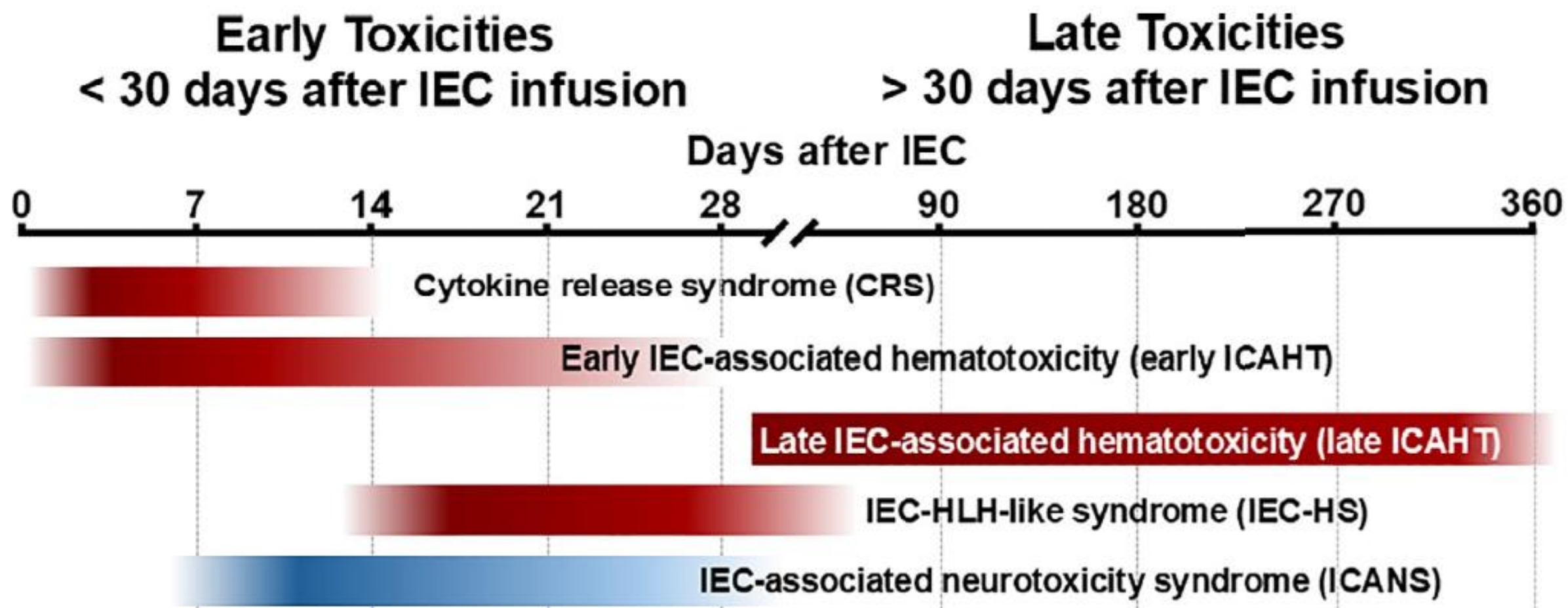
Hines M.R. et al. Transplant Cell Ther. 2023 Mar;29(7):438.e1-438.e16

Rejeski K. et al. Blood. 2023 Sep 7;142(10):865-877

Perales M.A. et al. Transplant Cell Ther. 2026 Sep 8

Entità		2019 ASTCT · Lee	2023 ASTCT · EHA/EBMT	2026 ASTCT · Perales
ENTITÀ STORICHE				
1	CRS	Definita	—	INVARIATA Criteri 2019 confermati
2	ICANS	Definita (score ICE)	—	RITOCcata Aggiunto M-ICE pediatrico; CN VI bilaterale esclusa dal grading
DEFINITE NEL 2023, OGGI RECEPITE DA ASTCT				
3	IEC-HS Sindrome simil-HLH	—	Definita ASTCT	Nuovo criterio: sempre dopo CRS; ferritina >5× ULN
4	ICAHT Tossicità ematologica	—	Definita EHA/EBMT	NUOVO T-ICAHT per la piastrinopenia, accanto a N-ICAHT
NEUROTOSSICITÀ NON-ICANS				
5	IEC-parkinsonismo	—	—	NUOVA 6–13% nei trial CARTITUDE; esordio ~30 giorni
6	IEC-CNP Paralisi dei nervi cranici	—	—	NUOVA Fino al 9%; esordio 4–5 settimane; soprattutto CN VII
7	IEC-polineuropatie	—	—	NUOVA Scala adattata da CTCAE
8	TIAN Infiammazione peritumorale	—	—	Recepita dalla scala di Mahdi (tumori del SNC)
ALTRE TOSSICITÀ DI CLASSE				
9	IEC-enterocolite	—	—	NUOVA Da distinguere da GvHD e cause infettive
10	LICATS Tossicità locale	—	—	NUOVA Infiammazione in sede di malattia
11	On-target / off-tumor	—	—	NUOVA Antigene bersaglio espresso su tessuti sani

TOSSICITA' ACUTE POST CAR-T



Perales M.A. et al. Transplant Cell Ther. 2026 Sep 8

Lulu A.M. et al. Annu Rev Med. 2026 Jan;77(1):219-237

TOSSICITA' ACUTE POST CAR-T

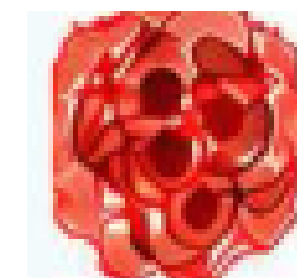
1 Fattori di rischio

2 Riconoscimento precoce

3 Gestione precoce

FATTORI DI RISCHIO

1. Burden di malattia



High Tumor
Burden

Ineffective
bridging therapy



CRP

Baseline systemic
inflammation

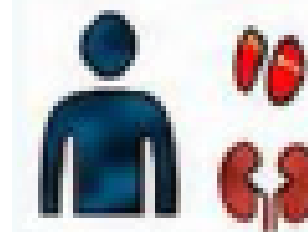


Ferritin

2. Precedenti terapie

3. Comorbidità

Comorbidities



Organ
reserve



4. Linfoma (aggressivo o indolente)

5. Prodotto CAR-T infuso

Product/platform
specifics



CAR: CD28 / 4-1BB

FATTORI DI RISCHIO

4. Linfoma (aggressivo o indolente)

5. Prodotto CAR-T infuso

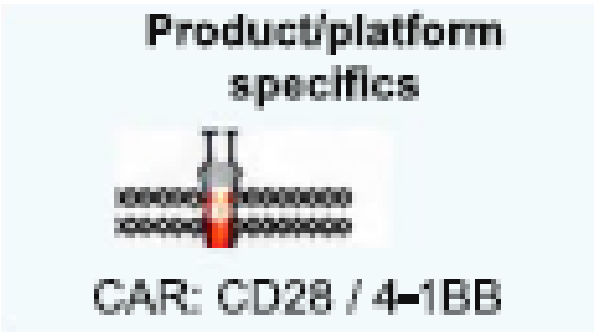


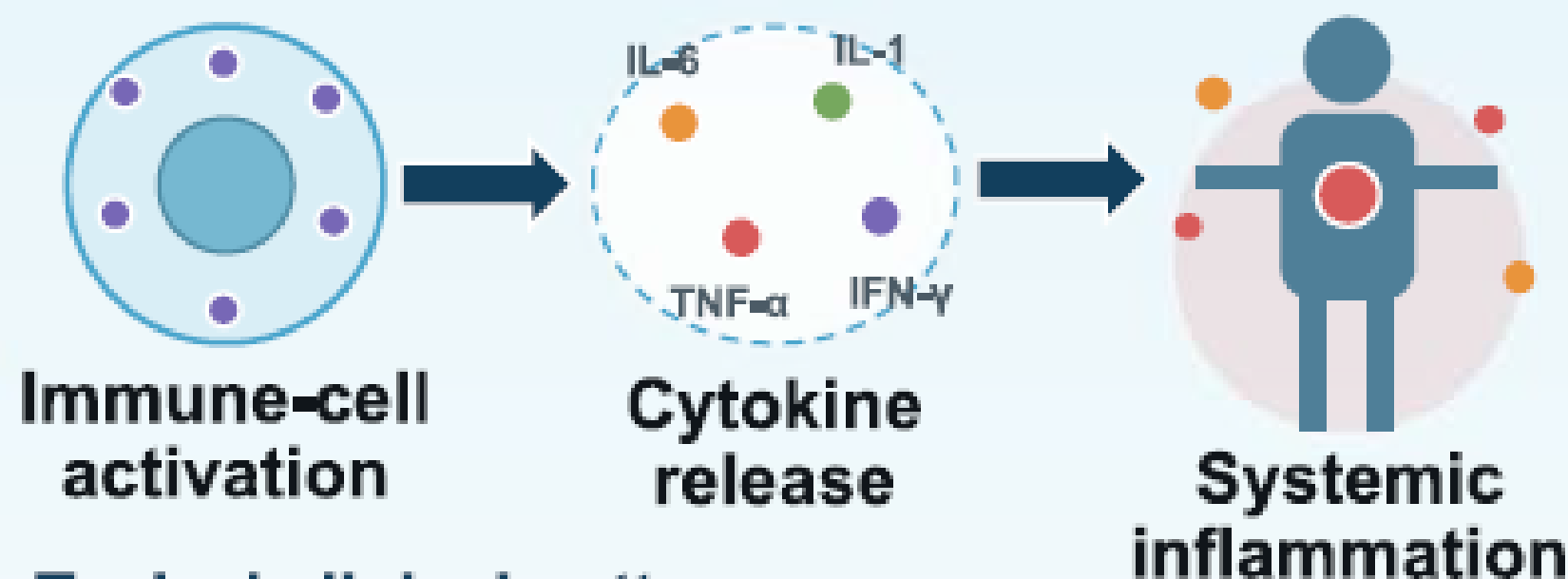
Table 1 Rates of major CAR T cell-related toxicities for approved CAR T cell products								
Product and indication	Grade 3–5 CRS (%) ^a	Vasopressor requirement (%)	Hypoxia and/or supplemental oxygen (%)	Grade 3–5 neurological toxicity (%) ^b	Ongoing B cell aplasia at 1 year in evaluable responders (%) ^c	Prolonged grade 3–4 cytopenias (%) ^d	Grade 3–5 infections (%)	Treatment-related mortality (%)
CD19-directed CAR T cell products for large B cell lymphoma								
Axi-cel	6.5–16	6–17	22–31	21–35	47–50	29–38	16–28	1.9–5.7
Tisa-cel	4.5–17 ^e	1.9–3.6 ^f	8.4–13.5	5.1–12 ^g	NR	32	20	0–1.3
Liso-cel	1.1–2.2	0–2.6	10	4.3–10	73	37–43	12–15	2.2–2.6
CD19-directed CAR T cell products for follicular lymphoma								
Axi-cel	6.5	4.7 ^h	22	15	52 ^h	33	15	0.8
Tisa-cel	0	3.1	9.3	3.1	NR	Reported by individual lineages: neutropenia 15.5; thrombocytopenia 16.5; anaemia 3.1	5.2	0
CD19-directed CAR T cell products for mantle cell lymphoma								
Brexu-cel	3.0–15 ^g	16	34	31–36 ⁱ	55	26 at >90 days	32	2.9–15
CD19-directed CAR T cell products for B cell acute lymphoblastic leukaemia								
Tisa-cel (children and young adults)	16–47 ^j	12–25 ^f	17–44	9.0–13 ^g	71	32	24	1.3
Brexu-cel (adults aged ≥18 years)	24	40	29	25	50 at 15 months	36	25	3.6
CD19-directed CAR T-cell products for chronic lymphocytic leukaemia								
Liso-cel	8.6	NR	14	19	74	54	17	0.73
BCMA-directed CAR T cell products for multiple myeloma								
Ide-cel	3.1–5.5 ^e	NR	NR	3.1–5.7 ⁱ	NA	Neutropenia 41–60; thrombocytopenia 48–59	23	1.9–3.1
Cilta-cel	5.2 ^k	4.1	6.2	10.3 ^l	NA	Neutropenia 30; thrombocytopenia 41	23	6.2

Brudno JN, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2024 Jul;21(7):501-521

CRS

CRS

Cytokine release syndrome



Typical clinical pattern

- **Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$** hallmark at onset
- **Hypotension** vascular instability
- **Hypoxia** capillary leak / respiratory support
- **End-organ dysfunction** may accompany severe CRS

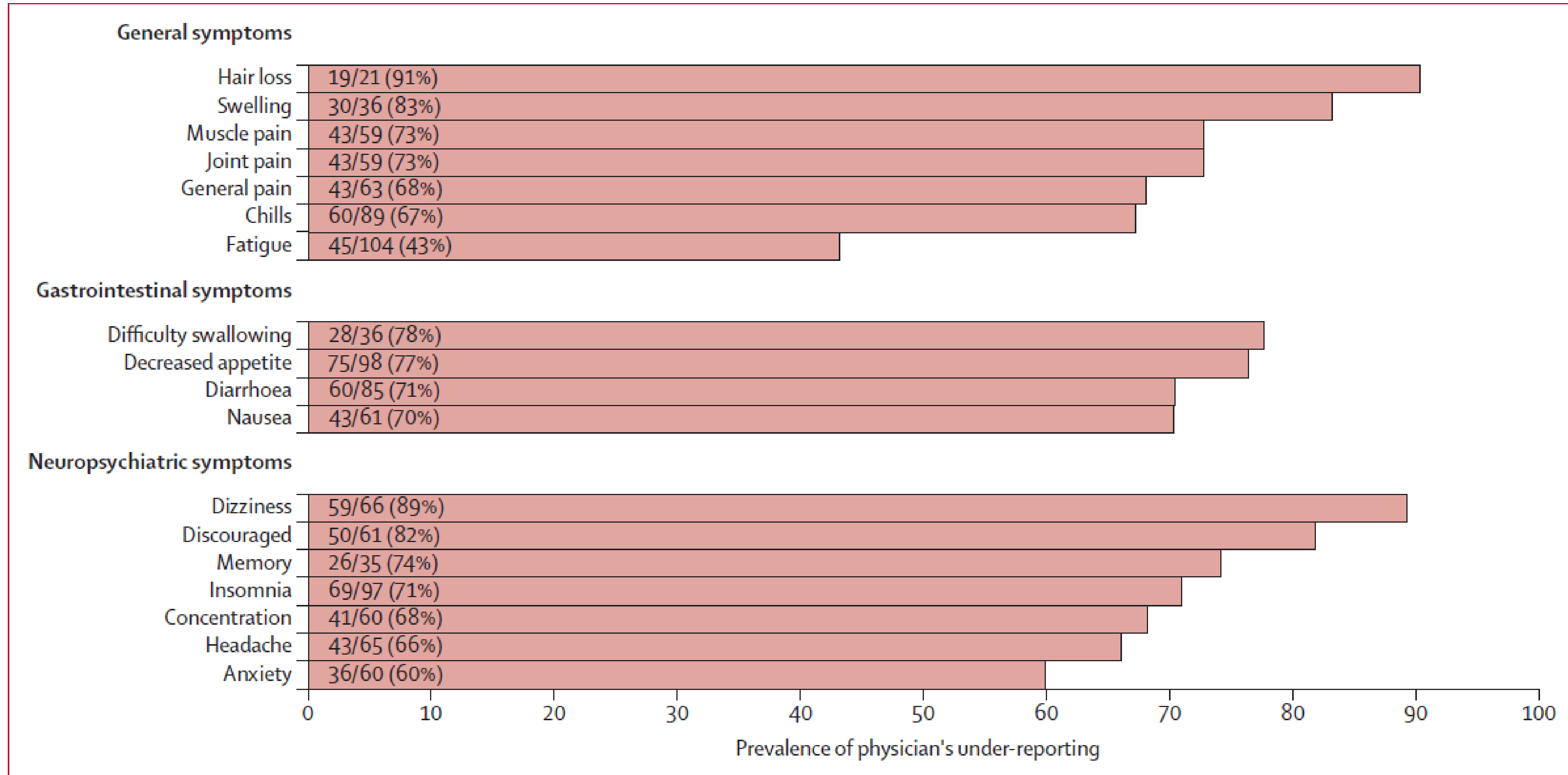
CRS

- ✓ Vitals: Temp, BP, O₂
- ✓ Labs: CBC, CRP, Ferritin,
- ✓ LDH, creatinine
- ✓ Fluid balance



CRS parameter	Grade 1 CRS	Grade 2 CRS	Grade 3 CRS	Grade 4 CRS
Fever	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ not attributable to any other cause <i>is the distinguishing symptom</i> . If patients who have CRS receive antipyretic or anticytokine therapy, such as tocilizumab or steroids, then fever is no longer required, and grading is driven by hypotension or hypoxia.			
<i>With either</i>				
Hypotension*	None	Not requiring vasopressors	Requiring 1 vasopressor with or without vasopressin	Requiring ≥ 2 vasopressors (excluding vasopressin)
<i>and/or</i>				
Hypoxia*	None	Requiring low-flow nasal cannula at $\leq 6\text{ L/minute}$, or blow-by, <i>not as a comfort measure</i>	Requiring high-flow nasal cannula at $> 6\text{ L/minute}$, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation, and mechanical ventilation)

SINTOMI ASSOCIATI

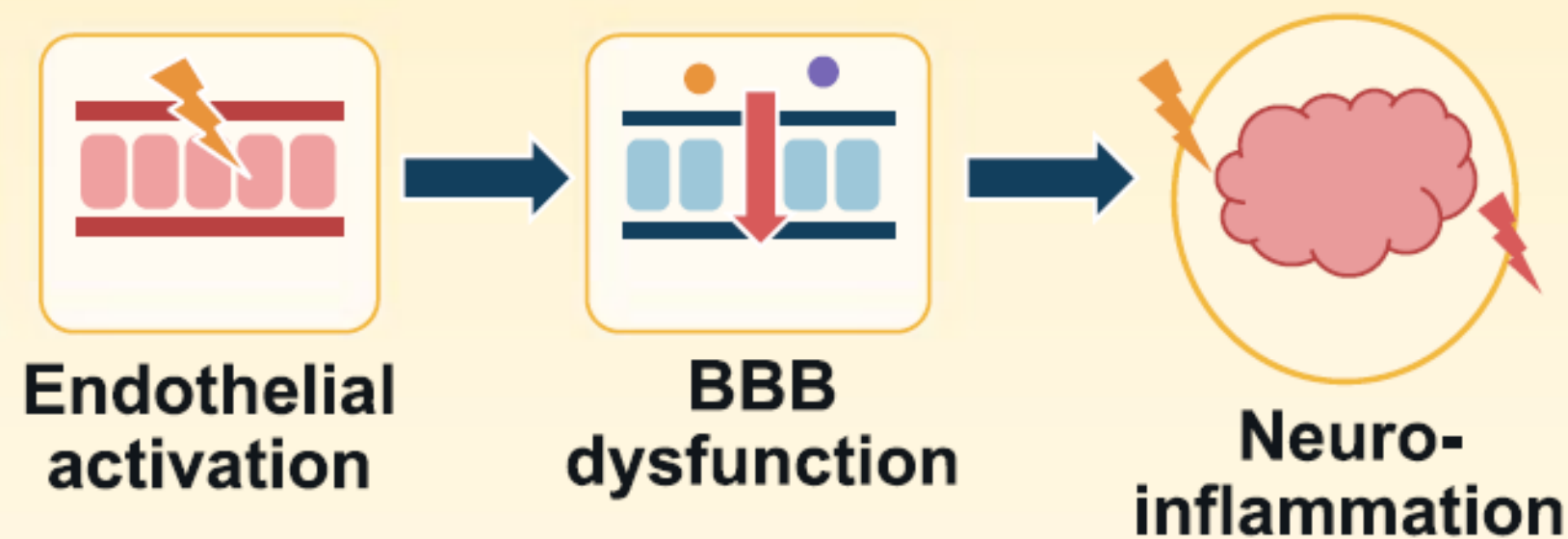


Prevalenza della mancata registrazione da parte del medico degli eventi avversi riferiti dal paziente al giorno 10 dopo infusione di cellule CAR-T.

ICANS

ICANS

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome



Typical clinical pattern

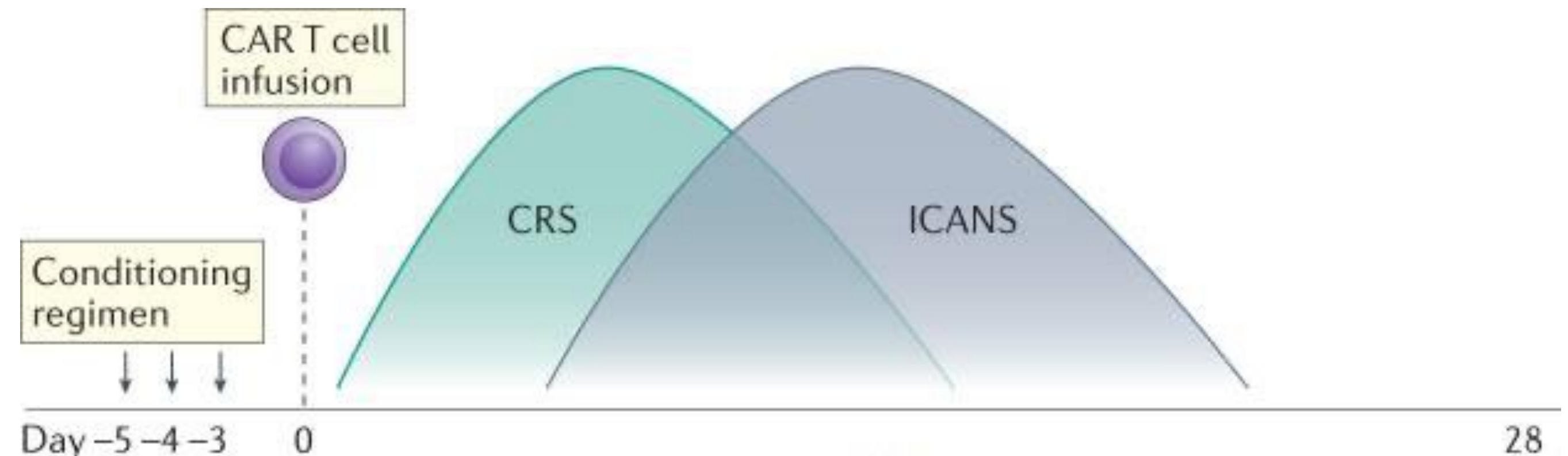
- **Early clues** inattention; handwriting or language change
- **Evolving syndrome** aphasia, confusion, motor weakness
- **Severe ICANS** seizure, depressed consciousness, cerebral edema

ICANS

- ✓ Serial ICE scores
- ✓ Handwriting check
- ✓ Neurocognitive testing / EEG
- ✓ Seizure watch



Adattata da Kim J. Blood Res. 2026 Sep 9;61(1):5175



Morris EC et al. Nat Rev Immunol. 2022 Feb;22(2):85-96

ICE score

	Provider request patient	Points
Orientation	State the year	1
	State the month	1
	State the city	1
	State hospital	1
Naming	Name 3 objects (e.g., point to clock, pen, button)	3
Following commands	Follow simple commands (e.g., "Show me 2 fingers," or "Close your eyes and stick out your tongue.")	1
Writing	Write a standard sentence (e.g., "Our national bird is the bald eagle" or "My favorite food is _____.")	1
Attention	Count backwards from 100 by 10 (or other tests considered equivalent, such as naming days of the week backwards)	1

Perales M.A. et al. Transplant Cell Ther. 2026 Sep 8

ICANS

Neurotoxicity domain	Grade 1 ICANS	Grade 2 ICANS	Grade 3 ICANS	Grade 4 ICANS
ICE or M-ICE score (from Table 5 and Table 6)	7-9 OR decrease of 1-2 from baseline < 10;	3-6 OR decrease of 3-4 from baseline < 10	0-2 (<i>awake but nonverbal and not following commands</i>), regardless of baseline	0 (unarousable), regardless of baseline
Depressed consciousness (not due to other causes or medications)	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse; stupor or coma
Seizure	NA	NA	Any clinical seizure, focal or generalized, that resolves rapidly; or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening, prolonged seizure (> 5 min); or repetitive clinical or electrographic seizures without return to baseline in between
Motor weakness (does not include tremors or myoclonus)	NA	NA	NA	Deep focal motor weakness such as hemi- or paraparesis
Elevated ICP/cerebral edema	NA	NA	Focal/local edema on neuroimaging (does not include intracranial hemorrhage)	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; papilledema; or Cushing's triad

CASO CLINICO: PMBCL, F, 22 ANNI

Storia clinica

Gennaio 2025

Diagnosi

Stadio II
Massa bulky mediastinica

I linea

R-CHOP 14 x 3

PD

II linea

Nivolumab +
Brentuximab vedotin x7

PR (DS4)

Wash out di 6
settimane

Aferesi

Nessuna terapia ponte
Malattia stabile

11/12/2025

Infusione CAR-T
Axi-cel

Dominio costimolatorio CD28

Tossicità postinfusione

+ 12 ore

Grade 1

Temperature $\geq 38^{\circ}$ C
and
no hypotension
and
no hypoxia

FANS

Giorno + 1

Grade 2

Temperature $\geq 38^{\circ}$ C
and
hypotension not requiring vasopressors
and/or
hypoxia requiring low-flow nasal cannula

Hayden P.J. et al. Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):259-275

CASO CLINICO: PMBCL, F, 22 ANNI

Quale terapia in questo contesto clinico?

1

Terapia di supporto e monitoraggio, Tocilizumab se non risponde

2

Tocilizumab

3

Tocilizumab e desametasone

CASO CLINICO: PMBCL, F, 22 ANNI

Gestione della CRS

Giorno + 1

I dose di tocilizumab
desametasone 10 mg +
Levofloxacin

Ripresa dei parametri



Giorno + 2 e + 3

Recidiva di CRS grado 2
Il dose di tocilizumab
desametasone aumentato
progressivamente sino a ogni 6
ore + Piperacillina/Tazobactam
(neutropenia)



Giorno + 3

CRS grado 2 refrattaria

Trasferimento in
Terapia Intensiva

Grade 2

Temperature $\geq 38^{\circ}$ C
and
hypotension not requiring vasopressors
and/or
hypoxia requiring low-flow nasal cannula

Gestione della CRS

Grado	Tocilizumab	Corticosteroide	Se non migliora
CRS 1	1 dose se CRS prolungata oltre 3 giorni, in pazienti con sintomi significativi, comorbidità e/o anziani Eccezioni per prodotto Axi-cel, brexu-cel considerare se i sintomi persistono oltre 24 ore Liso-cel considerare se la CRS compare entro 72 ore dall'infusione	— Eccezioni per prodotto Liso-cel ± desametasone 10 mg ogni 24 ore se la CRS compare entro 72 ore dall'infusione	—
CRS 2	Raccomandato Ripetibile dopo 8 ore se non c'è miglioramento	Desametasone 10 mg EV ogni 12-24 ore secondo il prodotto e per ipotensione refrattaria dopo 1-2 dosi di tocilizumab Alcuni centri e produttori ne suggeriscono l'uso routinario	Gestire come grado 3 se nessun miglioramento entro 24 ore dall'inizio del tocilizumab
CRS 3	Come nel grado 2, se non è stato raggiunto il numero massimo di dosi in 24 ore	Desametasone 10 mg EV ogni 6 ore	Gestire come grado 4 se refrattaria
CRS 4	Come nel grado 2, se non è stato raggiunto il numero massimo di dosi in 24 ore	Desametasone 10 mg EV ogni 6 ore Se refrattaria: metilprednisolone 1000 mg/die EV, 3 dosi (valutare ogni 12 ore)	Considerare anakinra, siltuximab

Tetto di dosi del tocilizumab

Massimo 3 dosi in 24 ore, 4 dosi totali

Profilassi steroidea

Axi-cel: desametasone 10 mg per os ogni 24 ore per 3 giorni, con la prima dose prima dell'infusione, dopo aver soppesato rischi e benefici

Adattato da NCCN Guidelines, versione 2.2026, 11/11/2025

CASO CLINICO: PMBCL, F, 22 ANNI

Giorno + 4

Grade 2

Temperature $\geq 38^{\circ}$ C
and
hypotension not requiring vasopressors
and/or
hypoxia requiring low-flow nasal cannula

in associazione a

Deflessione del tono dell'umore

Cefalea

Fotofobia

ICE 10/10

Sintomi prodromici di ICANS

Cosa avreste fatto?

1

Un'altra dose di tocilizumab

2

Anakinra

3

Metilprednisolone 1 grammo

CASO CLINICO: PMBCL, F, 22 ANNI

Gestione dell' ICANS

Giorno + 4

Anakinra 100 mg ogni 6 ore

Per la CRS refrattaria e come profilassi di ICANS severa



**Giorno + 5
ICANS grado 3**

Stato soporoso, disorientamento nel tempo e nello spazio
ICE 0/10

Metilprednisolone 1 g/die per 3 giorni

RM encefalo nella norma

Episodio convulsivo con desaturazione

Sedazione e intubazione

Levetiracetam 750 mg x2

Anakinra aumentata a 2 mg/kg ogni 6 ore



**2° giorno di
metilprednisolone**

Estubazione

Vigile, orientata,
nessun deficit focale

ICE 9/10

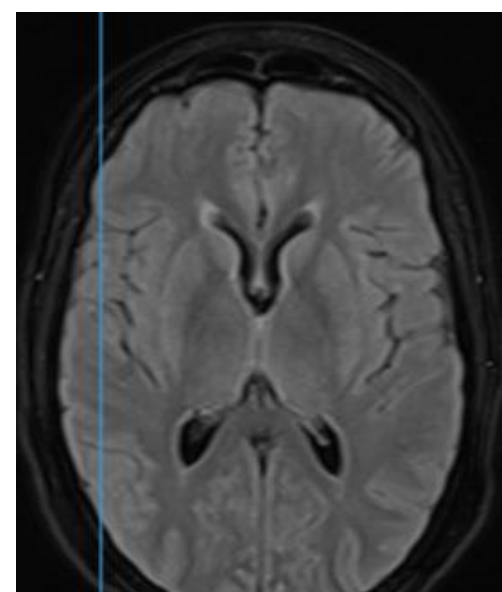
per persistente alterazione
del writing test



23 dicembre 2025

**Sospensione
dell'ossigenoterapia**

Progressivo miglioramento
del quadro clinico
e neurologico



RM encefalo

FLAIR assiale
Nessuna alterazione

A 9 mesi dall'infusione

la paziente è in remissione completa

GESTIONE DELL'ICANS

Grado	Senza CRS concomitante	Terapia aggiuntiva se CRS concomitante
Grado 1	Considerare 1 dose di desametasone 10 mg EV, poi rivalutare	Tocilizumab
Grado 2	1 dose di desametasone 10 mg EV, poi rivalutare Ripetibile ogni 6-12 ore se non c'è miglioramento	Terapia anti-IL-6 come nel grado 1 Considerare il trasferimento in Terapia Intensiva se la neurotossicità si associa a CRS di grado ≥ 2
Grado 3	Desametasone 10 mg EV ogni 6 ore, oppure metilprednisolone 1 mg/kg EV ogni 12 ore Se non responsiva agli steroidi o in peggioramento, considerare l'aggiunta di anakinra 100 mg ogni 6 ore Ricovero in Terapia Intensiva raccomandato	Terapia anti-IL-6 come nel grado 1
Grado 4	Steroidi ad alte dosi. Se non responsiva, considerare l'aggiunta di anakinra 100 mg ogni 6 ore Terapia Intensiva; considerare la ventilazione meccanica per la protezione delle vie aeree Trattare lo stato epilettico convulsivo secondo i protocolli interni	Terapia anti-IL-6 come nel grado 1

Accertamenti · tutti i gradi

- RM encefalo con e senza mezzo di contrasto, o TC se la RM non è eseguibile, dal grado 2
- Ripetere il neuroimaging, TC o RM, ogni 2-3 giorni se persiste una neurotossicità di grado ≥ 3
 - Consulenza neurologica al primo segno di neurotossicità
 - EEG per la ricerca di attività critica dal grado 2

Prevenzione

Anakinra profilattica da considerare nei pazienti ad alto rischio di ICANS severa

CONCLUSIONI

- Gli algoritmi terapeutici, basati sul grado di CRS e ICANS, rappresentano il riferimento per la gestione clinica, ma richiedono un **approccio personalizzato**, che tenga conto dei **fattori di rischio del paziente** e del **timing di insorgenza** di CRS e ICANS.
- Importanza dei **sintomi prodromici** di CRS e ICANS che aiutano nella gestione preventiva delle tossicità.
- Passaggio da una gestione **reattiva** in presenza di manifestazioni cliniche evidenti a una gestione **preventiva** delle tossicità.