

Evolución de las terapias dirigidas en el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) recidivante/refractario

Principales conclusiones:

- El esquema GemOx tiene un papel limitado como terapia de segunda línea en el panorama actual del tratamiento del LDCBG, pero aún puede ser útil, particularmente cuando la terapia con células CAR-T, los anticuerpos biespecíficos o los conjugados anticuerpo-fármaco no están disponibles.
- La terapia con células CAR-T sigue siendo una opción clave con potencial curativo para los pacientes elegibles con LDCBG recidivante/refractario, y las decisiones de tratamiento deben guiarse por la elegibilidad, el estado funcional, la función orgánica y la edad biológica más que por la edad cronológica.
- Los anticuerpos biespecíficos y los conjugados anticuerpo-fármaco desempeñan un papel importante en el tratamiento de pacientes con LDCBG recidivante/refractario, aunque se necesitan más estudios comparativos para definir la secuencia óptima después de la recidiva con la terapia de células CAR-T.

En este comentario, Elizabeth Budde, MD, PhD, Gilles Salles, MD, PhD y Pier Luigi Zinzani, MD, PhD, abordan preguntas clave planteadas por la audiencia durante un [simposio](#) reciente celebrado durante el Congreso EHA 2026 titulado «Optimización del tratamiento del LDCBG: Mesa redonda de expertos sobre el papel de las terapias dirigidas nuevas y emergentes». Durante este simposio, los expertos analizaron la utilidad y el papel actuales de las terapias dirigidas nuevas y emergentes, y proporcionaron orientación clínica sobre la personalización de la atención para pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) recidivante/refractario (R/R).

En la actualidad, ¿sigue teniendo algún papel el esquema gemcitabina/oxaliplatino (GemOx) en el tratamiento de pacientes con LDCBG que requieren terapia de segunda línea?

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Actualmente, la utilidad de GemOx como terapia de segunda línea es limitada. Puede utilizarse durante un período corto como terapia puente hacia la infusión de células CAR-T.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

No creo que GemOx por sí solo tenga ningún papel que desempeñar en esta nueva y emocionante era de terapias dirigidas para el tratamiento de pacientes con [LDCBG](#).

Gilles Salles, MD, PhD:

En lo que respecta a GemOx, es importante destacar que ahora se puede combinar con otros agentes. Por ejemplo, para los pacientes que no son candidatos a la terapia con células CAR-T, los anticuerpos biespecíficos epcoritamab y glofitamab pueden utilizarse en combinación con GemOx. Además, el conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) polatuzumab vedotin se puede utilizar en combinación con GemOx en pacientes que no son candidatos para recibir [terapia con células CAR-T](#).

Para los pacientes que son candidatos a la terapia con células CAR-T, GemOx solo o en combinación con rituximab es una opción como terapia de mantenimiento (antes de la aféresis) o terapia puente (después de la aféresis). Además de cumplir con los requisitos de elegibilidad, cabe señalar que el tratamiento con terapia CAR-T depende en gran medida del acceso y la disponibilidad en el centro oncológico donde se trata al paciente. Por lo tanto, para los pacientes que reciben tratamiento en

centros donde la terapia con células CAR-T no es accesible o no está disponible, o si no pueden recibir un anticuerpo biespecífico o polatuzumab vedotin, GemOx en combinación con rituximab puede considerarse como terapia de segunda línea, aunque claramente subóptima.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

En Italia, la derivación a centros de referencia para el tratamiento con células CAR-T aún no está optimizada. Los pacientes que cumplan los requisitos deben ser derivados rápidamente a centros especializados en terapia con células CAR-T, especialmente en el contexto de la segunda línea de tratamiento. Además, a diferencia de otros países, como Estados Unidos, Italia impone un límite de edad para el uso de la terapia con células CAR-T. De hecho, Italia es el único país europeo con un límite de edad para la terapia con células CAR-T, siendo el límite máximo los 75 años. Creo que esto es apropiado porque la terapia con células CAR-T puede ser más difícil para un paciente mayor de 75 años que para un paciente más joven, especialmente si se tienen en cuenta los requisitos de hospitalización, el proceso de fabricación y la monitorización de los efectos adversos.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Si bien establecer un límite de edad puede parecer apropiado en algunos casos, la edad cronológica del paciente es relativa y no debe utilizarse como factor único al tomar decisiones sobre el tratamiento. Las decisiones de tratamiento relativas a la elegibilidad para la terapia con células CAR-T deben tener en cuenta el estado general del paciente y la función de sus órganos.

En mi institución, podemos tratar a pacientes con LDCBG de más de 80 años con terapia CAR-T, siempre que cumplan los requisitos y tengan un buen estado general y una buena función orgánica. En mi experiencia, la respuesta a la terapia con células CAR-T y el perfil de efectos secundarios son similares a los observados en pacientes más jóvenes. Creo que en la mayoría de las instituciones con capacidad para administrar la terapia con células CAR-T, estos agentes estarán más disponibles para los pacientes de mayor edad a medida que la tecnología siga evolucionando con mejores perfiles de seguridad sin sacrificar los resultados de eficacia.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Coincido. Hasta la fecha, las dos terapias con células CAR-T aprobadas para pacientes con LDCBG R/R son axicabtagene ciloleucel y lisocabtagene maraleucel. Cabe destacar que ambos son autólogos y tienen como diana la proteína CD19. Las nuevas terapias experimentales con células CAR-T utilizan diferentes mecanismos. Por ejemplo, zamtocabtagene autoleucel, KITE-363 y prizloncabtagene autoleucel son terapias con células CAR-T autólogas que se dirigen simultáneamente a CD19 y CD20 en las células cancerosas. Asimismo, cemacabtagene ansegedleucel es una terapia con células CAR-T alogénicas dirigidas a CD19 que se encuentra en investigación para el linfoma de células B grandes R/R. A medida que continuamos avanzando en la tecnología de células CAR-T y desarrollando nuevos agentes de última generación en esta clase de fármacos, el futuro para nuestros pacientes con LDCBG R/R sigue siendo prometedor y alentador.

En comparación con los datos reportados sobre las terapias con células CAR-T, ¿cree que los anticuerpos biespecíficos y los ADC disponibles pueden ser curativos en pacientes con LDCBG?

Gilles Salles, MD, PhD:

La adición de anticuerpos biespecíficos o conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) a los tratamientos de quimioterapia ha dado como resultado respuestas y perfiles de seguridad impresionantes. Sin embargo, según mi experiencia, las terapias con células CAR-T han demostrado formalmente un potencial curativo para pacientes con LDCBG, mientras que los datos sobre anticuerpos biespecíficos, cuando se utilizan solos o en combinación con otros agentes, aún son incipientes.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Creo que los anticuerpos biespecíficos y los conjugados anticuerpo-fármaco disponibles tienen potencial curativo en el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). Por ejemplo, los resultados del seguimiento a largo plazo del ensayo de fase III POLARIX de polatuzumab vedotin más R-CHP frente a R-CHOP solo demostraron que algunos pacientes han logrado remisiones completas sostenidas y duraderas después de 5 años de tratamiento con polatuzumab vedotin más R-CHP, con una tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años de aproximadamente el 65 % y una tasa de supervivencia global a 5 años del 82,3 %.

Los anticuerpos biespecíficos, epcoritamab y glofitamab, se están incorporando cada vez más a la práctica clínica rutinaria en el ámbito comunitario para pacientes con LDCBG R/R. A medida que los profesionales sanitarios se familiaricen con el manejo de los eventos adversos asociados, más pacientes podrán recibir estos fármacos. Sin embargo, debido a que las terapias con células CAR-T se administran en una sola infusión, son las preferidas por muchos pacientes.

Es importante destacar que glofitamab y epcoritamab están aprobados por la EMA y la FDA para pacientes con LDCBG R/R. Odronextamab es otro anticuerpo biespecífico autorizado por la EMA para su uso en pacientes con LDCBG. Cabe destacar que estos 3 anticuerpos biespecíficos se dirigen a CD20 y CD3. El surovatamig, un anticuerpo biespecífico novedoso y en fase de investigación, actúa mediante un mecanismo diferente, ya que se dirige a las proteínas CD19 y CD3. El estudio inicial de fase I de surovatamig en LDCBG R/R demostró resultados muy alentadores. Cuando se administró como agente único a la dosis diana de 25 mg por vía intravenosa, las tasas de respuesta general y de respuesta completa en 13 pacientes con LDCBG R/R fueron del 77 % y del 54 %, respectivamente. Las tasas de respuesta generales en las diferentes dosis diana para pacientes con LDCBG R/R fueron del 47 % con la dosis de 7,2 mg, del 59 % con la dosis de 15 mg y del 77 % con la dosis de 25 mg. Entre todos los pacientes que recibieron surovatamig en una dosis diana de 7,2-25 mg, se estimó que el 91,2 % tendría una duración de respuesta completa de 12 meses.

Asimismo, en 11 pacientes con progresión de la enfermedad tras recibir un activador de células T dirigido a CD20, surovatamig produjo una tasa de respuesta completa del 45 %, y en 31 pacientes con progresión de la enfermedad tras la terapia con células CAR-T anti-CD19, la tasa de respuesta completa fue del 35 %. Estos resultados demuestran una eficacia notable.

Si bien surovatamig parece ser una terapia de rescate prometedora después de haber recibido previamente un anticuerpo biespecífico dirigido contra CD20 o una terapia con células CAR-T dirigidas contra CD19, no está claro si su eficacia será equivalente a la lograda con la terapia CAR-T. Actualmente, se desconocen los posibles mecanismos de resistencia a surovatamig, y futuros estudios aportarán más información sobre las cuestiones pendientes relativas a su utilidad en el LDCBG R/R.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Coincido. Sin comparaciones directas en ensayos clínicos, no podremos responder plenamente a estas preguntas. Necesitamos estudios futuros que comparen la eficacia y la seguridad de [las terapias basadas en ADC](#) frente a la terapia con células CAR-T para pacientes con LDCBG R/R, con el fin de esclarecer mejor el papel de estos agentes. Sin embargo, diseñar y completar un ensayo de este tipo será difícil, especialmente debido a las diferencias en la duración del tratamiento con estos agentes.

¿Qué anticuerpo biespecífico recomendaría para pacientes con LDCBG que recidivan durante el tratamiento con células CAR-T anti-CD19?

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Tras la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con células CAR-T dirigidas a CD19, recomendaría glofitamab, si está disponible y si la enfermedad es CD20-positiva. En el ensayo fase II del grupo LYSA con glofitamab en pacientes con LDCBG R/R que recaen o progresan tras terapia con células CAR-T, la tasa de respuesta global fue del 76 %, con una tasa de remisión completa del 46 % y una duración mediana de la respuesta de 20 meses. Estos resultados son bastante alentadores. Sin embargo, persiste la cuestión de si se debe incluir o no la terapia de consolidación con trasplante alogénico.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Estoy de acuerdo. Creo que, tras la terapia con células CAR-T, fuera de un ensayo clínico, la mejor opción de tratamiento es un anticuerpo biespecífico como terapia de tercera línea de elección. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes que logran una remisión posterior, no incluiría el trasplante alogénico de células madre como terapia de consolidación.

Gilles Salles, MD, PhD:

Hace aproximadamente dos años, el trasplante alogénico de células madre habría sido una opción razonable. Sin embargo, los datos emergentes han demostrado claramente que los pacientes que lograron una respuesta completa a un anticuerpo biespecífico que activa las células T parecen mantener la respuesta durante un período prolongado. Esto deja el trasplante alogénico de células madre como una opción a considerar solo para una minoría de pacientes en este escenario.

Utilice la [herramienta interactiva de apoyo a la toma de decisiones](#) disponible en el sitio web de Decera Clinical Education para comparar su opción de terapia para pacientes con LDCBG con las de 5 expertos de renombre en múltiples presentaciones de su elección.