

Evoluzione delle terapie mirate per il linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario

Punti salienti:

- GemOx riveste un ruolo limitato come terapia di seconda linea autonoma nell'attuale panorama terapeutico del DLBCL, ma può comunque rivelarsi utile, in particolare quando la terapia con cellule CAR T, gli anticorpi bispecifici o i coniugati anticorpo-farmaco non sono accessibili.
- La terapia con cellule CAR T rimane un'opzione terapeutica fondamentale e potenzialmente curativa per i pazienti idonei affetti da DLBCL recidivante/refrattario; le decisioni terapeutiche dovrebbero essere guidate dai criteri di idoneità, dallo stato di performance, dalla funzionalità d'organo e dall'età biologica piuttosto che da quella cronologica.
- Gli anticorpi bispecifici e i coniugati anticorpo-farmaco svolgono un ruolo importante nella gestione dei pazienti affetti da DLBCL recidivante/refrattario, sebbene siano necessari ulteriori studi comparativi per definire la sequenza ottimale di trattamento con terapia con cellule CAR T dopo la recidiva.

In questo commento, Elizabeth Budde, MD, PhD, Gilles Salles, MD, PhD e Pier Luigi Zinzani, MD, PhD, affrontano le domande chiave poste dal pubblico durante un recente [simposio](#) tenutosi in concomitanza con il Congresso EHA 2026 dal titolo "Ottimizzazione del trattamento del DLBCL: Una tavola rotonda di esperti sul ruolo delle nuove terapie mirate emergenti". Nel corso di questo simposio, gli esperti hanno discusso dell'attuale utilità e del ruolo delle terapie mirate nuove ed emergenti e hanno fornito indicazioni cliniche sulla personalizzazione delle cure per i pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario (R/R).

Nell'attuale contesto clinico, la combinazione gemcitabina/oxaliplatino (GemOx) riveste ancora un ruolo nel trattamento dei pazienti affetti da DLBCL che necessitano di una terapia di seconda linea?

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Attualmente, l'utilità di GemOx come terapia di seconda linea è limitata. Può essere utilizzata per un breve periodo come terapia ponte in attesa dell'infusione di cellule CAR T.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Non credo che GemOx, da solo, possa avere un ruolo ulteriore in questa nuova ed entusiasmante era delle terapie mirate per la gestione dei pazienti affetti da [DLBCL](#).

Gilles Salles, MD, PhD:

Per quanto riguarda GemOx, è importante notare che ora è possibile combinarlo con altri agenti. Ad esempio, per i pazienti non idonei alla terapia con cellule CAR T, gli anticorpi bispecifici epcoritamab e glofitamab possono essere utilizzati in combinazione con GemOx. Inoltre, il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) polatuzumab vedotin può essere utilizzato in combinazione con GemOx nei pazienti non idonei a ricevere [la terapia con cellule CAR T](#).

Per i pazienti candidati alla terapia con cellule CAR T, GemOx, da solo o in combinazione con rituximab, rappresenta un'opzione come terapia di mantenimento (prima dell'aferesi) o come terapia ponte (dopo l'aferesi). Oltre ai criteri di ammissibilità, va notato che il trattamento con terapia a base di cellule CAR T dipende in larga misura dall'accesso e dalla disponibilità presso il centro oncologico in cui il paziente è in cura. Pertanto, per i pazienti trattati in centri in cui la terapia con cellule CAR T non è accessibile o disponibile, o qualora non sia possibile somministrare un anticorpo bispecifico o polatuzumab vedotin, GemOx in combinazione con rituximab può essere considerato come terapia di seconda linea, sebbene chiaramente subottimale.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

In Italia, il sistema di invio dei pazienti ai centri di trattamento con cellule CAR T non è ancora ottimizzato. I pazienti idonei devono essere indirizzati tempestivamente ai centri specializzati in terapia con cellule CAR T, soprattutto in seconda linea. Inoltre, a differenza di altri Paesi, come gli Stati Uniti, l'Italia impone un limite di età per l'utilizzo della terapia con cellule CAR T. L'Italia è infatti l'unico Paese europeo ad avere un limite di età per la terapia con cellule CAR T, fissato a 75 anni. Ritengo che ciò sia appropriato perché la terapia con cellule CAR T può risultare più complessa per un paziente di età superiore ai 75 anni rispetto a un paziente più giovane, soprattutto considerando i requisiti di ospedalizzazione, il processo di produzione e il monitoraggio degli eventi avversi.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Sebbene in alcuni casi un limite di età possa sembrare appropriato, l'età cronologica di un paziente è relativa e non dovrebbe essere utilizzata come unico fattore determinante nelle decisioni terapeutiche. Le decisioni terapeutiche relative all'idoneità alla terapia con cellule CAR T devono tenere conto dello stato di salute generale del paziente e della funzionalità degli organi.

Nel mio istituto, siamo in grado di trattare pazienti affetti da DLBCL di età superiore agli 80 anni con la terapia a cellule CAR T, a condizione che soddisfino i requisiti di idoneità e presentino un buono stato di salute generale e una buona funzionalità degli organi. Nella mia esperienza, la risposta alla terapia con cellule CAR T e il profilo degli effetti collaterali sono simili a quelli riportati nei pazienti più giovani. Credo che nella maggior parte delle strutture in grado di somministrare la terapia con cellule CAR T, questi farmaci diventeranno più accessibili ai pazienti anziani man mano che la tecnologia si evolve, offrendo profili di sicurezza migliori senza compromettere l'efficacia.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Sono d'accordo. Ad oggi, le due terapie con cellule CAR T approvate per i pazienti con DLBCL recidivante/refrattario sono axicabtagene ciloleucel e lisocabtagene maraleucel. È importante notare che entrambe sono autologhe e hanno come bersaglio il CD19. Le nuove terapie sperimentali con cellule CAR T utilizzano meccanismi differenti. Ad esempio, zamtocabtagene autoleucel, KITE-363 e prizloncabtagene autoleucel sono terapie con cellule CAR T autologhe che prendono di mira simultaneamente CD19 e CD20 sulle cellule tumorali. Inoltre, cemacabtagene ansegedleucel è una terapia con cellule CAR T allogeniche dirette contro il CD19, attualmente in fase di studio per il trattamento del linfoma a grandi cellule B recidivante/refrattario. Grazie al continuo progresso della tecnologia CAR T e allo sviluppo di nuovi farmaci di nuova generazione in questa classe, il futuro dei nostri pazienti affetti da DLBCL R/R si prospetta sempre più promettente ed entusiasmante.

Rispetto a quanto riportato con le terapie a base di cellule CAR T, ritenete che gli anticorpi bispecifici e gli ADC attualmente disponibili possano curare i pazienti affetti da DLBCL?

Gilles Salles, MD, PhD:

L'aggiunta di anticorpi bispecifici o ADC ai protocolli chemioterapici di base ha portato a risposte e profili di sicurezza notevoli. Tuttavia, nella mia esperienza, le terapie con cellule CAR T hanno formalmente dimostrato un potenziale curativo per i pazienti affetti da DLBCL, mentre i dati relativi agli anticorpi bispecifici, utilizzati da soli o in combinazione con altri agenti, sono ancora immaturi.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Ritengo che gli anticorpi bispecifici e gli ADC attualmente disponibili abbiano un potenziale curativo nel DLBCL. Ad esempio, i risultati del follow-up a lungo termine dello studio di fase III POLARIX, che ha confrontato il trattamento con polatuzumab vedotin più R-CHP rispetto al solo R-CHOP, hanno dimostrato che alcuni pazienti hanno ottenuto remissioni complete sostenute e durature dopo 5 anni di trattamento con polatuzumab vedotin più R-CHP, con un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni pari a circa il 65% e un tasso di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni dell'82,3%.

Gli anticorpi bispecifici, epcoritamab e glofitamab, vengono sempre più spesso integrati nella pratica clinica di routine in ambito ambulatoriale per i pazienti affetti da DLBCL R/R. Man mano che gli operatori sanitari acquisiranno maggiore familiarità con la gestione degli eventi avversi associati, un numero maggiore di pazienti potrà ricevere questi farmaci. Tuttavia, poiché le terapie con cellule CAR T vengono somministrate tramite un'unica infusione, sono preferite da molti pazienti.

È importante sottolineare che glofitamab ed epcoritamab sono approvati dall'EMA e dalla FDA per i pazienti affetti da DLBCL R/R. Odronextamab è un altro anticorpo bispecifico autorizzato dall'EMA per il trattamento dei pazienti affetti da DLBCL. È importante notare che questi 3 anticorpi bispecifici hanno come bersaglio CD20 e CD3. Surovatamig, un anticorpo bispecifico innovativo e in fase di sperimentazione, agisce secondo un meccanismo diverso, in quanto ha come bersagli CD19 e CD3. Lo studio iniziale di fase I su surovatamig nel DLBCL R/R ha dimostrato risultati molto incoraggianti. Somministrato come agente singolo alla dose target di 25 mg per via endovenosa, il tasso di risposta complessiva e di risposta completa in 13 pazienti con DLBCL R/R è stato rispettivamente del 77% e del 54%. I tassi di risposta complessivi, calcolati in base alle diverse dosi target per i pazienti con DLBCL R/R, sono stati del 47% alla dose di 7,2 mg, del 59% alla dose di 15 mg e del 77% alla dose di 25 mg. Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto surovatamig a una dose target di 7,2-25 mg, si è stimato che il 91,2% avrebbe avuto una durata della risposta completa di 12 mesi.

Inoltre, tra gli 11 pazienti con progressione della malattia dopo aver ricevuto un attivatore di cellule T diretto contro il CD20, surovatamig ha indotto un tasso di risposta completa del 45%, e tra i 31 pazienti con progressione della malattia dopo terapia con cellule CAR T anti-CD19, il tasso di risposta completa è stato del 35%. Questi risultati dimostrano una notevole efficacia.

Sebbene surovatamig sembri essere una promettente terapia di salvataggio dopo aver ricevuto in precedenza un anticorpo bispecifico diretto contro il CD20 o una terapia con cellule CAR T dirette contro il CD19, non è chiaro se la sua efficacia sarà equivalente a quella ottenuta con la terapia con cellule CAR T. Al momento, i potenziali meccanismi di resistenza a surovatamig sono sconosciuti e studi futuri forniranno maggiori informazioni sui quesiti ancora aperti riguardo alla sua utilità nel DLBCL R/R.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Sono d'accordo. Senza confronti diretti negli studi clinici, non saremo in grado di rispondere in modo esaustivo a queste domande. Sono necessari ulteriori studi che confrontino l'efficacia e la sicurezza delle [terapie basate su anticorpi bispecifici e ADC](#) rispetto alla terapia con cellule CAR T per i pazienti con DLBCL R/R, al fine di chiarire meglio il ruolo di questi agenti. Tuttavia, progettare e portare a termine uno studio di questo tipo sarà difficile, soprattutto a causa delle differenze nella durata del trattamento con questi farmaci.

Quale anticorpo bispecifico raccomandereste ai pazienti affetti da DLBCL dopo una recidiva in seguito a una terapia con cellule CAR T anti-CD19?

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Dopo la progressione della malattia in seguito a una terapia con cellule CAR T dirette contro il CD19, consiglierei glofitamab, se disponibile, qualora la malattia risulti CD20-positiva. Nello studio di fase II LYSA su glofitamab per pazienti con DLBCL R/R dopo progressione della malattia o recidiva dopo terapia con cellule CAR T, il tasso di risposta complessivo è stato del 76%, con un tasso di remissione completa del 46% e una durata mediana della risposta di 20 mesi. Questi risultati sono piuttosto incoraggianti. Resta tuttavia da chiarire se includere o meno la terapia di consolidamento con trapianto allogenico.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Sono d'accordo. Ritengo che, dopo la terapia con cellule CAR T, al di fuori di una sperimentazione clinica, la scelta terapeutica migliore sia quella di raccomandare un anticorpo bispecifico come terapia di terza linea preferenziale. Tuttavia, per la maggior parte dei pazienti che raggiungono una successiva remissione, non includerei il trapianto allogenico di cellule staminali come terapia di consolidamento.

Gilles Salles, MD, PhD:

Circa due anni fa, il trapianto allogenico di cellule staminali sarebbe stata un'opzione ragionevole. Tuttavia, i dati emergenti hanno chiaramente dimostrato che i pazienti che hanno ottenuto una risposta completa a un anticorpo bispecifico che attiva le cellule T sembrano mantenere la risposta per un periodo prolungato. Ciò significa che il trapianto allogenico di cellule staminali rappresenta un'opzione da considerare solo per una minoranza di pazienti in questo scenario.

Utilizzate lo [strumento interattivo di supporto decisionale](#) disponibile sul sito web Decera Clinical Education per confrontare la vostra scelta terapeutica per i pazienti affetti da DLBCL con quella di 5 esperti di fama internazionale, in diverse presentazioni a vostra scelta!