

Selezione e ottimizzazione del trattamento nell'MCL da una prospettiva dell'Unione Europea

Introduzione

In questo modulo, il Dott. Mats Jerkeman, PhD, fornisce una prospettiva europea sull'attuale algoritmo di trattamento, sulle linee guida e sugli approcci basati sull'evidenza per l'integrazione ottimale dei trattamenti disponibili nella gestione dei pazienti con linfoma a cellule mantellari (MCL), tenendo attentamente in considerazione l'età dei pazienti, il livello di fitness, la presenza di caratteristiche ad alto rischio, le comorbidità preesistenti e i farmaci concomitanti.

I punti chiave di questo modulo sono mostrati con delle icone sulla presentazione PowerPoint che è possibile scaricare [qui](#) o cliccando su qualsiasi delle icone sulle slide accanto al commento dell'esperto.

Panoramica degli attuali standard globali di cura per l'MCL

Contesto

Il MCL è una rara forma di linfoma non-Hodgkin (LNH), che rappresenta il 5-7% di tutti i LNH nell'Europa occidentale.^{1,2} È meno comune nei paesi asiatici. Sebbene la presentazione clinica dell'MCL vari da forme indolenti a forme molto aggressive, la forma più frequente è quella aggressiva, che è caratterizzata da t(11;14) che porta alla sovraespressione della ciclina D1. L'età media alla diagnosi è di circa 70 anni. La maggior parte dei pazienti affetti da MCL sono di sesso maschile e rappresentano circa il 75-80% dei pazienti affetti dalla malattia. In genere, il MCL viene diagnosticato in fase avanzata, con coinvolgimento dei siti extranodali quali il midollo osseo, il tratto gastrointestinale e la milza. Spesso la malattia inizialmente risponde alla terapia, ma nella maggior parte dei casi i pazienti manifestano ricadute multiple. Attualmente non è chiaro se un paziente affetto da MCL possa guarire definitivamente dalla malattia.

Patogenesi dell'MCL

L'MCL ha origine dalle cellule B naive, dove avviene la traslocazione della ciclina D1. Le cellule possono quindi svilupparsi in una neoplasia mantellare in situ, probabilmente nella zona mantellare del centro germinativo.² Successivamente possono acquisire ipermutazione somatica, procedere attraverso il centro germinativo e svilupparsi nel sottotipo leucemico non nodale dell'MCL. Più comunemente, la cellula B naive può evitare il centro germinativo, acquisire ulteriori aberrazioni genetiche e svilupparsi nel sottotipo classico più comune di MCL, che solitamente si presenta con malattia nodale oltre alla malattia extranodale che coinvolge il midollo osseo. Successivamente, può acquisire ulteriori aberrazioni genetiche come le alterazioni *TP53* e altre anomalie oncogeniche e progredire in sottotipi di MCL più aggressivi con istologia blastoide o pleomorfa.

Linee guida NCCN: iter diagnostico nell'MCL

L'iter diagnostico essenziale per stabilire se un paziente è affetto da MCL comprende un esame obiettivo, con particolare attenzione ai linfonodi periferici e all'anello di Waldeyer.³ È importante sottolineare che l'esame dell'emocromo completo con formula leucocitaria è fondamentale perché molti pazienti presentano linfocitosi. La determinazione dei livelli di lattato deidrogenasi è un importante fattore prognostico nell'MCL e l'iter diagnostico dovrebbe includere esami radiologici utilizzando la tecnica PET/CT con contrasto. Se ciò non fosse possibile, si può effettuare una TAC del collo, del torace e dell'addome. In alcuni casi, come nei pazienti con possibile MCL in stadio limitato, è possibile eseguire un'endoscopia e una biopsia del midollo osseo con aspirato per confermare la presenza di malattia localizzata.

Fattori di rischio nell'MCL

L'MCL è una malattia biologicamente eterogenea e sono presenti diversi importanti fattori di rischio biologici che sono anch'essi critici per la decisione sul trattamento. I fattori associati a un esito favorevole includono un basso tasso di proliferazione con espressione di Ki-67 pari o inferiore al 10% e la presenza di un cariotipo stabile.⁴ Pazienti con ipermutazione *IGHV* e la negatività a SOX-11 hanno una prognosi migliore.

Un importante fattore di rischio elevato è la presenza di istologia non classica, in particolare i sottotipi blastoidi e pleomorfi dell'MCL. Anche un elevato tasso di proliferazione con espressione di Ki-67 superiore al 30% è un fattore prognostico negativo. Forse il fattore di rischio più importante associato ad una prognosi sfavorevole è la presenza di una mutazione del gene *TP53*. Inoltre, la presenza di un cariotipo complesso è un fattore prognostico negativo per i pazienti affetti da MCL. Sebbene negli ultimi due decenni l'esito del trattamento per i pazienti affetti da MCL sia notevolmente migliorato, non esiste ancora un trattamento curativo identificato per questa malattia.

Attualmente, la lacuna conoscitiva più importante è capire come trattare i pazienti con malattie ad alto rischio, in particolare quelli con una mutazione del gene *TP53* o una iperespressione della proteina p53, poiché attualmente non esiste una soluzione chiara né un consenso. Fortunatamente, con l'introduzione e l'integrazione di nuovi agenti e approcci nell'algoritmo di trattamento, abbiamo assistito a notevoli miglioramenti rispetto allo standard di cura convenzionale, l'immunochemioterapia.

Panorama del trattamento dell'MCL

Linee guida per la pratica clinica ESMO per il trattamento iniziale dell'MCL

Le attuali linee guida per l'MCL della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) risalgono al 2017.² Si prevede che a breve l'ESMO e l'Associazione europea di ematologia pubblicheranno nuove linee guida per la pratica clinica. Attualmente, le linee guida classificano il trattamento dell'MCL in base all'idoneità al trapianto. Per i pazienti di età pari o inferiore a 65 anni idonei al trapianto, si raccomanda come terapia di prima linea un trattamento iniziale con immunochemioterapia a dosi intensificate, contenente citarabina ad alte dosi, seguita da ASCT e mantenimento con rituximab.

L'MCL è una malattia che colpisce gli anziani. La maggior parte dei pazienti ha più di 65 anni e non è idonea all'ASCT. Per questi pazienti, si raccomanda come terapia di prima linea una terapia iniziale con immunochemioterapia convenzionale come BR, rituximab, ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina/prednisone (R-CHOP), bortezomib/rituximab, ciclofosfamide/doxorubicina/prednisone (VR-CAP) o R-BAC (rituximab, bendamustina/citarabina) seguita da mantenimento con rituximab.

I pazienti compromessi includono coloro che sono unfit e fragili e presentano molteplici comorbidità; è improbabile che questi pazienti siano in grado di tollerare l'immunochemioterapia standard. Per questa popolazione, le attuali linee guida ESMO raccomandano come terapia di prima linea la somministrazione di BR (a dose ridotta), rituximab più clorambucile o R-CVP. Spero che queste linee guida cambino nel prossimo futuro.

Inibitori covalenti di BTK approvati dall'EMA nell'MCL R/R

Sono disponibili numerosi nuovi agenti da utilizzare nel trattamento dell'MCL in seconda linea o nelle linee successive. Tra le classi di agenti più importanti vi sono gli inibitori covalenti di BTK. In questa classe di farmaci ci sono 3 agenti approvati dalla FDA negli Stati Uniti: ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib.⁵⁻⁷ Fino a poco tempo fa, nell'Unione Europea (UE), l'unico inibitore covalente di BTK approvato dall'EMA per l'uso nei pazienti con MCL era l'ibrutinib.⁸ Il 27 febbraio 2025, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha adottato un parere positivo, raccomandando una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per acalabrutinib.⁹ Il CHMP ha adottato una nuova indicazione per acalabrutinib, includendo il trattamento di pazienti adulti con MCL R/R. È quindi possibile che acalabrutinib venga presto approvato per i pazienti affetti da MCL R/R nell'UE. La raccomandazione del CHMP è preliminare all'approvazione vera e propria dell'EMA.

Tra i pazienti affetti da MCL R/R che hanno ricevuto almeno una precedente linea di terapia negli studi registrativi fondamentali di questi inibitori covalenti di BTK, l'ORR è stato del 68% con ibrutinib rispetto all'80% con acalabrutinib.^{10,11} Il tasso di risposta completa (CR) con ibrutinib è stato del 21% rispetto al 40% con acalabrutinib. Inoltre, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana sembra essere più breve con ibrutinib (13,9 mesi) rispetto ad acalabrutinib (non raggiunta) dopo un follow-up mediano di circa 15,3 mesi. Tuttavia, è opportuno prestare attenzione quando si fanno confronti tra studi diversi: per effettuare confronti accurati tra questi agenti è necessario uno studio randomizzato. Nel complesso, in termini di efficacia, entrambi gli agenti sembrano essere comparabili.

Effetti fuori bersaglio degli inibitori covalenti di BTK: potenziali eventi avversi

Gli inibitori di BTK di seconda generazione, acalabrutinib e zanubrutinib, sono più selettivi per la BTK rispetto all'inibitore di BTK di prima generazione, ibrutinib. Tutti questi agenti hanno come bersaglio la BTK, ma esercitano anche effetti fuori bersaglio che spiegano alcune delle reazioni avverse osservate con il loro utilizzo.¹² Un evento avverso (EA) comune è l'eruzione cutanea, un effetto fuori bersaglio sul recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), un recettore tirosin-chinasico. Un altro effetto fuori bersaglio sull'EGFR è la diarrea. È importante notare che gli effetti fuori bersaglio su almeno 3 tirosin-chinasi (EGFR, ERBB4 e BMX) portano a tossicità cardiaca e quella più comunemente osservata è la fibrillazione atriale. L'ipertensione e le aritmie ventricolari sono altre tossicità cardiache associate ad alcuni inibitori di BTK.

L'interleuchina-2 inducibile a cellule T chinasi (ITK) è una specifica proteina tirosin-chinasi importante per la mediazione della segnalazione intracellulare nelle cellule T normali, nelle cellule T neoplastiche e nelle cellule natural killer. Un effetto fuori bersaglio sull'ITK potrebbe antagonizzare l'effetto degli anticorpi CD20 come il rituximab e l'obinutuzumab. Bersagliare la BTK può anche portare all'inibizione dell'enzima TEC, coinvolto nell'attivazione piastrinica. Ciò spiega la disfunzione piastrinica e il rischio di sanguinamento osservati con gli inibitori di BTK. L'inibizione di BTK può anche portare all'inibizione di JAK3, che può avere un effetto negativo sulla funzione delle cellule T.

Eventi avversi degli inibitori covalenti di BTK disponibili

Gli inibitori di BTK sono associati a citopenie.⁵⁻⁹ Tuttavia, ciò potrebbe anche essere il risultato dei trattamenti ricevuti in precedenza. In alcuni pazienti la neutropenia e/o la trombocitopenia potrebbero richiedere l'interruzione della dose o la sospensione del trattamento. Se la neutropenia e/o la trombocitopenia di grado 3/4 si verificano da una a tre volte, potrebbe essere necessario interrompere la dose. Al quarto verificarsi di neutropenia e/o trombocitopenia di grado 3/4, si raccomanda l'interruzione dell'inibitore di BTK.

Le infezioni sono un evento avverso noto associato all'uso degli inibitori di BTK. Per tutti i pazienti si deve prendere in considerazione la profilassi contro le infezioni da pneumocystis e da herpes, monitorando attentamente i segni e i sintomi d'infezione.

Lividi ed emorragie sono effetti collaterali molto comuni osservati con gli inibitori di BTK. Questi eventi avversi solitamente comportano piccole emorragie cutanee, come le ecchimosi. In alcuni pazienti potrebbero verificarsi episodi emorragici gravi. È importante monitorare i pazienti per individuare eventuali segni di sanguinamento. Quando necessario, si raccomanda l'uso di anticoagulanti orali come l'apixaban. Gli inibitori di BTK devono essere sospesi da 3 a 7 giorni prima e dopo un'intervento chirurgico, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento.

Un fenomeno unico che può verificarsi con l'uso di inibitori di BTK è la fuoriuscita delle cellule del linfoma dai linfonodi nella circolazione sanguigna, con conseguente linfocitosi. È importante sottolineare che la linfocitosi non deve essere confusa con una progressione di malattia. Si tratta di un effetto di una classe di farmaci che si verifica nella maggior parte dei pazienti quando gli inibitori di BTK vengono somministrati in monoterapia. La linfocitosi si manifesta solitamente durante le prime settimane di terapia e solitamente si risolve entro 2 mesi.

Eventi avversi cardiaci degli inibitori covalenti di BTK disponibili

Uno degli eventi avversi più gravi associato agli inibitori covalenti di BTK è la tossicità cardiaca. Come affermato in precedenza, la tossicità cardiaca osservata più comunemente è la fibrillazione atriale; si riscontra più frequentemente con ibrutinib, con un'incidenza segnalata dal 3,7% a circa il 12% rispetto ad acalabrutinib (1,1%) o zanubrutinib (1,9%). È importante che i pazienti sottoposti a terapia con un inibitore covalente di BTK vengano monitorati per la fibrillazione atriale durante il trattamento. È necessario eseguire un elettrocardiogramma all'inizio del trattamento e poi regolarmente durante il trattamento. Quando viene diagnosticata la fibrillazione atriale, i pazienti non devono assumere warfarin, poiché è controindicato l'uso con qualsiasi inibitore di BTK; può essere somministrato un anticoagulante orale diretto come l'apixaban. Se la fibrillazione atriale non è controllabile con la terapia farmacologica, la somministrazione dell'inibitore di BTK deve essere interrotta.

Anche l'ipertensione è un effetto collaterale comune di ibrutinib; sembra essere meno comune con acalabrutinib. È importante monitorare i pazienti per l'ipertensione che può comparire con gli inibitori di BTK. I pazienti che sviluppano ipertensione potrebbero dover essere trattati con farmaci antipertensivi. È inoltre importante monitorare la pressione sanguigna in tutti i pazienti trattati con un inibitore di BTK.

L'insufficienza cardiaca è un evento raro con tutti e 3 gli inibitori covalenti di BTK. Un altro raro ma grave evento avverso cardiaco associato agli inibitori covalenti di BTK sono le aritmie ventricolari, una rara causa di morte improvvisa.

Considerazioni speciali per altri eventi avversi unici associati agli inibitori di BTK

Esistono alcuni EA unici associati all'uso di inibitori covalenti di BTK che richiedono considerazioni speciali.¹³⁻¹⁵ Ad esempio, alcuni pazienti potrebbero manifestare diarrea durante la somministrazione di un inibitore covalente di BTK. Nei pazienti che manifestano diarrea associata all'uso di inibitori di BTK, è opportuno somministrare, secondo necessità, antidiarroeici come la loperamide.

La cefalea è un evento avverso comune, più spesso associato ad acalabrutinib rispetto agli altri inibitori covalenti di BTK. Normalmente è di basso grado e ha un esordio precoce — di solito entro le prime settimane di trattamento — e si risolve entro 1 o 2 mesi di terapia. In genere è possibile gestirla con paracetamolo e caffè o tè, oppure con integratori di caffeina. L'uso di FANS deve essere evitato a causa di un aumento del rischio di sanguinamento e disfunzione piastrinica.

Un altro evento avverso comune associato all'uso degli inibitori covalenti di BTK è il dolore muscoloscheletrico. A volte può essere trattato con paracetamolo. Le mialgie/artralgie di grado 1 possono non richiedere intervento e, se necessario, si può prendere in considerazione la riduzione della dose/l'interruzione degli inibitori di BTK.

Anche l'eruzione cutanea è associata all'uso di inibitori covalenti di BTK. Può svilupparsi come un'eruzione cutanea petecchiale asintomatica o un'eruzione cutanea pruriginosa palpabile con pustole. L'eruzione cutanea può essere trattata con antistaminici o corticosteroidi topici. Nei casi gravi, si può prendere in considerazione la somministrazione di antistaminici o corticosteroidi orali, insieme all'interruzione o alla riduzione della dose.

Nei pazienti con MCL possono comparire tumori maligni secondari. Non è del tutto chiaro se ciò sia correlato agli inibitori di BTK o a trattamenti precedenti. È importante notare che il cancro della pelle non è raro nei pazienti affetti da MCL sottoposti a terapia con inibitori di BTK.

Il ruolo dei trattamenti a base di inibitori di BTK nell'MCL

Caso di studio: paziente con recente diagnosi di MCL

Qui vorrei parlare del trattamento di un paziente di 65 anni a cui è stato di recente diagnosticato un MCL classico. La malattia del paziente non presenta alterazioni TP53 (mutazione genetica o sovraespressione proteica). Il punteggio Ki-67 è inferiore al 10%. Tuttavia, presenta molteplici comorbidità, tra cui diabete, malattie neurologiche e malattie cardiache.

Per questo paziente, la mia scelta terapeutica sarebbe una combinazione di un inibitore covalente di BTK e chemioimmunoterapia a dose standard. Il farmaco più tollerabile per questo paziente sarebbe BR, mentre la mia scelta di inibitore covalente di BTK sarebbe acalabrutinib. Dopo l'induzione, utilizzerei acalabrutinib più rituximab come terapia di mantenimento. La mia scelta terapeutica per questo paziente giovane ma unfit, affetto da molteplici comorbidità, si basa sulle attuali approvazioni dell'EMA e sui risultati degli studi clinici che dimostrano che l'aggiunta di un inibitore covalente di BTK alla chemioimmunoterapia convenzionale migliorerà la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti in questo contesto.

Di seguito spiegherò più dettagliatamente le prove disponibili che hanno guidato la scelta terapeutica per questo paziente.

TRIANGLE: Studio randomizzato di fase III sull'ASCT dopo induzione con Rituximab/Ibrutinib/Ara-C nell'MCL

TRIANGLE è uno studio molto importante di fase III randomizzato a 3 bracci che ha esaminato l'alternanza di R-CHOP/R-DHAP con o senza ibrutinib.¹⁶ Era composto da 2 bracci contenenti ibrutinib e i pazienti di uno solo di questi bracci hanno ricevuto ASCT, mentre quelli dell'altro braccio contenente ibrutinib non hanno ricevuto ASCT. In entrambi i gruppi contenenti ibrutinib, il trattamento con o senza ASCT è stato seguito da 2 anni di terapia di mantenimento con ibrutinib. La terapia di mantenimento con rituximab poteva essere somministrata a tutti i pazienti rispondenti, indipendentemente dal braccio di trattamento, secondo le linee guida nazionali. Lo studio TRIANGLE è stato condotto dall'European MCL Network. Sono stati arruolati 870 pazienti di età pari o inferiore a 65 anni affetti da MCL di stadio II-IV non precedentemente trattato, idonei all'ASCT e idonei a ricevere il trattamento con citarabina ad alto dosaggio. L'endpoint primario era la FFS, mentre gli endpoint secondari includevano i tassi di risposta, la PFS, la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza.

TRIANGLE: FFS a 4 anni e OS a 4 anni

Risultati aggiornati dopo un follow-up più lungo (follow-up mediano di 55 mesi) hanno dimostrato la superiorità dell'immunochemioterapia più ibrutinib con ASCT (braccio A + I) rispetto alla sola immunochemioterapia standard (senza ibrutinib) seguita da ASCT (braccio A) rispetto ai tassi di FFS a 4 anni (82% vs 70%; HR: 0,64; $P = 0,0026$) e i tassi di OS a 4 anni (88% vs 81%; HR: 0,587; $P = 0,0036$). I tassi di FFS a 4 anni hanno dimostrato che il braccio A + I non era superiore al braccio I in cui i pazienti hanno ricevuto immunochemioterapia più ibrutinib senza ASCT (82% vs 81%; HR: 0,83; $P = 0,21$). Inoltre, anche dopo un follow-up più lungo, la superiorità della FFS del Braccio A rispetto al Braccio I non è stata confermata (70% vs 81%; HR: 1,29; $P = 0,9890$). In termini di OS, i risultati hanno dimostrato la superiorità del Braccio I e del Braccio A + I rispetto al Braccio A (rispettivamente 90% vs 88% vs 81%). Nel complesso, questi risultati confermano la superiorità dell'aggiunta di ibrutinib all'immunochemioterapia senza ASCT (Braccio I) rispetto al trattamento contenente ASCT senza ibrutinib (Braccio A) sia per quanto riguarda sia la sopravvivenza libera da progressione (FFS) che la sopravvivenza globale (OS).

TRIANGLE: Sicurezza e potenziale impatto

L'aggiunta di ibrutinib a R-CHOP/R-DHAP non ha aumentato significativamente la tossicità complessiva nello studio TRIANGLE. Ibrutinib non ha aumentato il rischio di infezioni gravi dopo un trapianto autologo di midollo osseo. Tuttavia, il braccio A + I è risultato più tossico del braccio A o del braccio I con più infezioni e infestazioni di grado 3 o superiore (rispettivamente il 34% vs 15% vs 26%) e più disturbi del sistema ematico e linfatico (rispettivamente il 54% vs 23% vs 28%).

A tal fine, l'attuale standard di cura basato sui risultati dello studio TRIANGLE è il Braccio I, che include la terapia di induzione con alternanza di R-CHOP/R-DHAP e ibrutinib senza ASCT, seguito da 2 anni di mantenimento con ibrutinib più mantenimento con rituximab. Pertanto, l'ASCT può essere omesso nella maggior parte dei pazienti più giovani affetti da MCL.

SHINE: Ibrutinib in prima linea più Bendamustina/Rituximab seguito da mantenimento con Rituximab nei pazienti anziani con MCL

Un altro importante studio condotto su pazienti anziani è lo studio randomizzato di fase III SHINE. Lo studio SHINE ha valutato la terapia con BR di induzione con o senza ibrutinib seguita da mantenimento con rituximab nei pazienti che hanno ottenuto una CR o una risposta parziale (PR) alla terapia di induzione.¹⁷ Nel braccio contenente ibrutinib, questo è stato somministrato fino alla progressione della malattia o a una tossicità inaccettabile. Lo studio ha arruolato un totale di 523 pazienti di età pari o superiore a 65 anni affetti da MCL di stadio II-IV non precedentemente trattato e che non avevano in programma di sottoporsi a trapianto di cellule staminali. L'endpoint primario era la PFS valutata dallo sperimentatore nella popolazione intent-to-treat (ITT), mentre gli endpoint secondari includevano ORR, OS e sicurezza.

SHINE: PFS (Endpoint primario)

L'endpoint primario della PFS nella popolazione ITT è stato migliorato significativamente con l'aggiunta di ibrutinib a BR come terapia di induzione. Nel braccio contenente ibrutinib, la PFS mediana è stata di 80,6 mesi rispetto ai 52,6 mesi del braccio con solo BR dopo un follow-up mediano di 7,1 anni (HR: 0,75; IC al 95%: 0,59-0,96; $P = 0,011$). È importante notare che la PFS mediana nel braccio contenente ibrutinib è stata prolungata di oltre 2 anni rispetto al braccio che prevedeva il solo trattamento con BR.

Tra i pazienti con istologia non classica, la PFS mediana è stata di 25,6 mesi con l'aggiunta di ibrutinib a BR rispetto a 10,3 mesi con la sola induzione di BR (HR: 0,66; IC al 95%: 0,32-1,35). Allo stesso modo, nella popolazione di pazienti con una mutazione di TP53, l'aggiunta di ibrutinib a BR ha migliorato significativamente la PFS mediana rispetto alla sola induzione di BR (28,8 vs 11,0 mesi; HR: 0,95; IC al 95%: 0,50-1,80).

SHINE: OS (Endpoint chiave secondario)

In termini di OS, non c'era alcuna differenza tra i bracci di trattamento (57% vs 55%; HR: 1,07; IC al 95%: 0,81-1,40). Si sono verificati più decessi dovuti alla progressione della malattia nel braccio trattato solo con BR rispetto al braccio trattato con BR più ibrutinib (20,6% vs 11,5%). Tuttavia, si sono verificati più eventi avversi (EA) emersi dal trattamento nel braccio contenente ibrutinib rispetto al braccio con solo BR (10,7% vs 6,1%).

ECHO (ACE-LY-308): Acalabrutinib + BR vs Placebo + BR nei pazienti anziani con MCL non trattato

Lo studio ECHO ha un disegno molto simile a quello di SHINE ed entrambi gli studi hanno arruolato la stessa popolazione di pazienti. La differenza principale tra ECHO e SHINE è la scelta dell'inibitore covalente di BTK studiato. Lo studio ECHO è un altro studio importante sull'MCL non trattato in precedenza. Nello studio di fase III ECHO, un totale di 598 pazienti di età pari o superiore a 65 anni con MCL precedentemente non trattato e non idonei all'ASCT sono stati assegnati in modo casuale a ricevere BR con acalabrutinib o placebo.¹⁸ Acalabrutinib o placebo sono stati somministrati fino alla progressione della malattia o a una tossicità inaccettabile. In entrambi i gruppi, il rituximab di mantenimento è stato somministrato per 2 anni ai pazienti che hanno ottenuto una CR/PR alla terapia di induzione. Da notare che il passaggio dal braccio placebo al braccio acalabrutinib è stato consentito dopo la progressione della malattia. L'endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC), mentre gli endpoint secondari includevano ORR, OS e sicurezza.

ECHO (ACE-LY-308): PFS, ORR e OS

Anche questo è stato uno studio con esito positivo, che ha mostrato un chiaro vantaggio in termini di PFS con l'aggiunta di acalabrutinib a BR. La PFS mediana nel braccio acalabrutinib più BR è stata di 66,4 mesi rispetto ai 49,6 mesi del braccio placebo più BR (HR: 0,73; IC al 95%: 0,57-0,94; $P = 0,0160$). L'ORR nel braccio contenente acalabrutinib è stato del 91% (CR: 66,6%) rispetto all'88% (CR: 53,5%) del braccio contenente solo BR. Al momento dell'analisi dei dati (dopo un follow-up mediano di 45 mesi), i dati sulla sopravvivenza globale (OS) non erano ancora maturi, ma si è riscontrata una tendenza verso un vantaggio in termini di OS nel braccio contenente acalabrutinib, nonostante l'inclusione di pazienti passati al braccio acalabrutinib dopo aver manifestato una progressione della malattia nel braccio placebo (HR: 0,86; IC al 95%: 0,65-1,13; $P = 0,2743$).

ECHO (ACE-LY-308): EA di interesse

Gli eventi avversi di grado 3 o superiore di interesse con acalabrutinib più BR erano paragonabili a quelli osservati nel braccio placebo più BR. Tra gli eventi avversi di grado 3 o superiore di interesse clinico segnalati nel braccio acalabrutinib rispetto al braccio placebo, la fibrillazione atriale è stata segnalata rispettivamente nel 3,7% contro l'1,7%; l'ipertensione è stata segnalata rispettivamente nel 5,4% contro l'8,4%; e le infezioni sono state segnalate rispettivamente nel 41,1% contro il 34,0%. È degno di nota il fatto che un numero maggiore di pazienti nel gruppo trattato con placebo ha manifestato ipertensione di grado 3 o superiore rispetto a quelli nel gruppo trattato con acalabrutinib. In entrambi i bracci, la durata mediana dell'esposizione al trattamento è stata simile.

Continua lo studio del caso: paziente con recente diagnosi di MCL

Torniamo quindi al caso del paziente maschio di 65 anni, unfit, con linfoma a cellule mantellari classico di recente diagnosi. La mia scelta terapeutica si è basata sui risultati degli studi TRIANGLE, SHINE ed ECHO.¹⁶⁻¹⁸ Il paziente è unfit, presenta molteplici comorbidità ed è improbabile che sia in grado di tollerare le antracicline, il che rende i regimi terapeutici quali VR-CAP o R-CHOP alternati con R-DHAP troppo aggressivi. L'unico regime chemioterapico che prenderei in considerazione per questo paziente è BR. Tuttavia, l'aggiunta di un inibitore covalente di BTK a BR migliorerà significativamente i risultati del trattamento. Poiché il paziente presenta comorbidità cardiache preesistenti, l'inibitore covalente di BTK di preferenza per questo paziente è l'acalabrutinib. Nella mia esperienza clinica, acalabrutinib è più tollerabile e ha un profilo di sicurezza più favorevole quando utilizzato in combinazione con BR in un paziente unfit con cardiopatia rispetto a ibrutinib più BR. Pertanto, poiché il CHMP ha recentemente adottato una nuova indicazione per acalabrutinib, che include il trattamento di pazienti adulti con MCL R/R, questo farmaco è la mia opzione preferita per questo paziente.

MANGROVE: Zanubrutinib + Rituximab vs BR per l'MCL non trattato

MANGROVE è uno studio di fase III randomizzato in corso che confronta zanubrutinib in combinazione con rituximab rispetto a BR su 500 pazienti di età pari o superiore a 60 anni ma inferiore a 70 anni con MCL e comorbidità preesistenti che controindicano l'ASCT.¹⁹ Nel braccio di induzione contenente zanubrutinib, i pazienti riceveranno zanubrutinib in monoterapia fino alla progressione della malattia. L'endpoint primario è la PFS valutata dall'IRC, mentre gli endpoint secondari includono la PFS valutata dallo sperimentatore, l'ORR, la OS e la sicurezza. Stiamo aspettando i risultati di questo studio e speriamo che siano disponibili al più presto.

ENRICH: Ibrutinib-Rituximab vs immunochemioterapia per pazienti anziani con MCL non trattati in precedenza

Lo studio di fase III ENRICH è stato condotto su pazienti non idonei al trapianto di cellule staminali (SCT) di età pari o superiore a 60 anni con MCL di stadio II-IV, misurabile e non precedentemente trattato, che presentavano sovraespressione della ciclina D1 o t(11;14)(q13;q32) senza alcun coinvolgimento del sistema nervoso centrale.²⁰ I pazienti sono stati stratificati in base alla scelta dello sperimentatore tra R-CHOP o BR. Successivamente, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere ibrutinib più rituximab o chemioterapia a base di rituximab. I pazienti che hanno ricevuto ibrutinib più rituximab come terapia di induzione hanno ricevuto anche ibrutinib più rituximab come terapia di mantenimento per 2 anni, mentre quelli nel braccio di chemioterapia a base di rituximab hanno ricevuto rituximab come terapia di mantenimento per 2 anni. In totale sono stati arruolati 397 pazienti nello studio ENRICH. L'endpoint primario era la PFS, mentre gli endpoint secondari includevano la OS e la sicurezza. È degno di nota che ENRICH è il primo studio clinico a mettere in discussione l'uso della chemioimmunoterapia aggressiva nei pazienti anziani affetti da MCL in prima linea. È stato condotto dal British Lymphoma Group in collaborazione con il Nordic group.

ENRICH: PFS (popolazione complessiva)

Nella popolazione complessiva dei pazienti, la PFS mediana tra i pazienti che hanno ricevuto ibrutinib più rituximab è stata di 65,3 mesi rispetto ai 42,2 mesi tra coloro che hanno ricevuto chemioterapia a base di rituximab (HR: 0,69; IC al 95%: 0,52-0,90; $P = 0,003$). Questo studio ha dato risultati positivi, mostrando un chiaro vantaggio in termini di PFS per il regime terapeutico basato sull'inibitore covalente BTK senza chemioterapia.

ENRICH: PFS dell'IR rispetto alla scelta dell'immunochemioterapia R-CHOP o BR

La PFS a 5 anni tra i pazienti trattati con ibrutinib più rituximab è stata del 52,4% rispetto al 19,2% di coloro che hanno ricevuto R-CHOP (HR: 0,37; IC al 95%: 0,22-0,62). Tra coloro che hanno ricevuto BR, la PFS a 5 anni è stata del 47,4% rispetto al 50,8% tra coloro che hanno ricevuto ibrutinib più rituximab (HR: 0,91; IC al 95%: 0,66-1,25). È interessante notare che il vantaggio in termini di PFS dell'aggiunta di ibrutinib a rituximab è risultato più evidente rispetto a R-CHOP, dimostrando che i pazienti di età pari o superiore a 60 anni con MCL hanno una risposta peggiore quando trattati con R-CHOP rispetto a ibrutinib più rituximab, un regime senza chemioterapia, in prima linea. In conclusione, R-CHOP è un'opzione terapeutica inferiore e dovrebbe essere evitata nei pazienti anziani con MCL rispetto a ibrutinib più rituximab o BR.

Efficacia della combinazione di un inibitore covalente di BTK con Venetoclax nell'MCL

Di notevole importanza è il fatto che gli inibitori covalenti di BTK sono attualmente oggetto di studio in combinazione con l'inibitore di BCL2, venetoclax, sia in prima linea che in contesti R/R. Ad esempio, lo studio di fase II BOVen ha valutato zanubrutinib più venetoclax e obinutuzumab in pazienti precedentemente non trattati con MCL con mutazione *TP53*. Tra i 25 pazienti, il miglior ORR è stato del 96%, con un tasso di risposta completa dell'88%. Oltre l'80% dei pazienti ha raggiunto una malattia residua misurabile non rilevabile e i tassi di PFS e OS a 2 anni sono stati rispettivamente del 72% e del 76%.²¹

Lo studio OASis a braccio singolo ha esaminato ibrutinib in combinazione con venetoclax e obinutuzumab in pazienti con MCL; la combinazione è stata ben tollerata, producendo alti tassi di risposta tra i pazienti con MCL precedentemente non trattati e MCL R/R.²²

SYMPATICO è uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato l'impiego di ibrutinib più venetoclax nell'MCL R/R.²³ Dopo un follow-up mediano di 51,2 mesi, i risultati dello studio SYMPATICO hanno dimostrato che ibrutinib in combinazione con venetoclax ha prolungato significativamente la PFS mediana rispetto a ibrutinib più placebo nei pazienti con MCL R/R (31,9 vs 22,1 mesi; HR: 0,65; IC al 95%: 0,47-0,88; $P = 0,0052$).

Caso di studio: paziente con MCL R/R che necessita di terapia di seconda linea

Ora vorrei discutere del trattamento di un uomo di 68 anni con MCL classico R/R che necessita di trattamento. Questo paziente è unfit e soffre di ipertensione incontrollata e fibrillazione atriale. La sua malattia non presenta alterazioni *TP53* (nessuna mutazione genetica o sovraespressione proteica) ed è negativa per del(17p) con Ki-67 <15%. Il paziente ha ricevuto rituximab in monoterapia come terapia di prima linea prima di riscontrare una progressione della malattia 36 mesi dopo il completamento del trattamento.

È importante notare che questo paziente non è mai stato sottoposto a chemioterapia. Il paziente è unfit e presenta ipertensione incontrollata e fibrillazione atriale, ma la sua malattia non presenta fattori biologici ad alto rischio come un'alterazione *TP53*, istologia non classica o punteggio Ki-67 elevato. Pertanto, la scelta ottimale per questo paziente è BR più un inibitore covalente di BTK. È improbabile che il paziente sia in grado di tollerare un regime chemioterapico contenente antracicline a causa delle sue preesistenti comorbidità cardiache. A causa della presenza di ipertensione incontrollata e fibrillazione atriale, è improbabile che tolleri ibrutinib. Sulla base di quanto detto e delle attuali approvazioni nell'UE, consiglieri acalabrutinib più BR seguito da mantenimento con acalabrutinib e rituximab per questo paziente, tenendo conto dei risultati dello studio ECHO.¹⁸

Il CCO ha sviluppato uno strumento interattivo di supporto alle decisioni che può essere utilizzato per accedere alle raccomandazioni di trattamento di prima linea di 5 esperti dell'UE per i pazienti con MCL di nuova diagnosi in base a molteplici caratteristiche della malattia, tra cui la presenza o l'assenza di caratteristiche ad alto rischio e/o comorbidità, l'età alla diagnosi e il livello di fitness. Lo strumento è disponibile [qui](#).

Trattamento dei pazienti con MCL dopo la progressione con un inibitore di BTK

Inibitori di BTK covalenti rispetto a quelli non covalenti e altre terapie

È noto che la maggior parte dei pazienti affetti da MCL andrà incontro a ricadute o svilupperà una malattia refrattaria al trattamento. Quindi, è importante capire come procedere dopo che un paziente ha sviluppato MCL R/R, soprattutto dopo aver ricevuto un trattamento con un inibitore covalente di BTK. Come detto in precedenza, sono disponibili tre inibitori covalenti di BTK: ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib. Dei 3, ibrutinib ha ricevuto l'approvazione dell'EMA e il CHMP ha recentemente adottato una nuova indicazione per acalabrutinib, includendo il trattamento di pazienti adulti con MCL R/R.^{7-9,24} Di recente, pirtobrutinib, un inibitore non covalente di BTK, ha ricevuto l'approvazione dell'EMA come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da MCL R/R precedentemente trattati con un inibitore di BTK.²⁵ È degno di nota che altri inibitori non covalenti di BTK, come nemtabrutinib, sono in fase di sviluppo e di studio per diverse neoplasie delle cellule B (NCT06572618, NCT03162536).

Un altro agente con indicazione in questo contesto è brexucabtagene autoleucel, una terapia con cellule CAR T dirette contro CD19, approvata dall'EMA per il trattamento di pazienti adulti con MCL R/R dopo 2 o più linee di terapia sistemica, incluso un inibitore di BTK.²⁶ Infine, tra gli agenti emergenti c'è glofitamab, un anticorpo monoclonale bispecifico CD20 x CD3, attualmente in fase di studio come agente singolo o in combinazione con altri agenti in diversi studi clinici su pazienti affetti da MCL (GLOBRYTE, GOLDiLOX).

Caso di studio: paziente con MCL R/R che necessita di terapia di terza linea dopo ricaduta con un inibitore covalente di BTK

Ora vorrei discutere del trattamento di un uomo di 63 anni con MCL R/R con istologia blastoide. Questo paziente è fragile, affetto da diabete grave e relative complicazioni, funzionalità renale compromessa e patologie cardiache, tra cui ipertensione incontrollata, anamnesi di ictus e fibrillazione atriale. La malattia del paziente presenta mutazioni *TP53* e del(17p) con Ki-67 >30%. Il paziente è stato sottoposto a monoterapia con rituximab come terapia di prima linea, senza ASCT. Dopo la progressione della malattia, il paziente è stato sottoposto a terapia di seconda linea con acalabrutinib più BR, seguita da mantenimento con acalabrutinib e rituximab. Tuttavia, in meno di due anni dalla fine del trattamento, la sua malattia è peggiorata.

Considerando quanto è fragile questo paziente, non è adatto alla terapia con cellule CAR-T perché probabilmente non riuscirebbe a sopportare gli effetti collaterali associati a questo tipo di trattamento. Pertanto, consiglieri la monoterapia con pirtobrutinib, che è abbastanza tollerabile e ha dimostrato efficacia nei pazienti in questo contesto.

Di seguito, discuterò le prove disponibili che mi hanno portato alla scelta terapeutica per questo paziente con MCL R/R che necessita di un trattamento di terza linea.

BRUIN: Pirtobrutinib nell'MCL precedentemente trattato

L'approvazione da parte dell'UE di pirtobrutinib nell'MCL si è basata sui risultati dello studio BRUIN di fase I/II, a braccio singolo, che ha esaminato la monoterapia con pirtobrutinib in pazienti adulti affetti da MCL dopo una precedente esposizione ad almeno 2 linee di terapia, tra cui un inibitore covalente di BTK (NCT03740529). Gli endpoint primari per la fase I dello studio BRUIN erano la dose massima tollerata e la dose raccomandata per la fase II, mentre per la fase II l'endpoint primario era l'ORR. Gli endpoint secondari includevano sicurezza, farmacocinetica, risposta e sopravvivenza.

BRUIN (popolazione MCL): risposte nell'MCL R/R

La maggior parte dei pazienti affetti da MCL R/R ha ottenuto la regressione del tumore con pirtobrutinib.^{15,27,28} L'ORR tra i 19 pazienti precedentemente sottoposti a trapianto di cellule staminali è stato di circa il 60%, mentre tra i 4 pazienti precedentemente sottoposti a terapia con cellule CAR T, l'ORR è stato del 50%. È interessante notare che, tra i 90 pazienti valutabili per efficacia che avevano precedentemente ricevuto un inibitore covalente

di BTK, l'ORR è stato del 56,7% (CR: 18,9%). Tra i 21 pazienti con intolleranza all'inibitore covalente di BTK, l'ORR è stato dell'81% (CR:42,9%). Nel piccolo gruppo di 14 pazienti senza alcuna precedente esposizione a un inibitore covalente di BTK, l'ORR è stato dell'85,7% (CR: 42,9%).

BRUIN: Sicurezza di pirtobrutinib nei pazienti precedentemente intolleranti a un inibitore covalente di BTK

Nei pazienti precedentemente esposti a un inibitore di BTK, non si è verificata alcuna recidiva di disturbi cardiaci nel 75% dei casi e nessuna recidiva di fibrillazione atriale nel 93%.²⁸ È degno di nota che la maggior parte degli EA erano di basso grado. Nel complesso, pirtobrutinib si è rivelato sicuro e ben tollerato nei pazienti con precedente intolleranza agli inibitori di BTK.

ZUMA-2: Brexucabtagene Autoleucel nell'MCL R/R

Un'altra opzione terapeutica per i pazienti affetti da MCL R/R che hanno manifestato una progressione durante la terapia con un inibitore covalente di BTK è la terapia con cellule CAR-T. L'approvazione da parte dell'EMA di brexucabtagene autoleucel nell'MCL si è basata sui risultati dello studio di fase II ZUMA-2.²⁶ Sono stati arruolati nello studio ZUMA-2 pazienti (N = 74) con MCL R/R e una o più lesioni misurabili che avevano ricevuto da 1 a 5 terapie precedenti.^{29,30} I pazienti dovevano aver precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente antraciclina o bendamustina, un anticorpo monoclonale anti-CD20 e un inibitore covalente di BTK (ibrutinib o acalabrutinib). Dopo la leucaferesi e prima di ricevere la terapia di condizionamento, i pazienti con elevato carico di malattia hanno ricevuto una terapia ponte facoltativa con steroidi o un inibitore covalente di BTK (ibrutinib o acalabrutinib), seguita da chemioterapia di condizionamento con fludarabina in combinazione con ciclofosfamide. Successivamente, i pazienti hanno ricevuto una singola infusione di brexucabtagene autoleucel. L'endpoint primario era l'ORR, mentre gli endpoint secondari includevano PFS, OS, sicurezza, qualità della vita e determinazione dei livelli di cellule CAR T nel sangue e di citochine nel siero.

ZUMA-2: Efficacia e sicurezza di Brexucabtagene Autoleucel nell'MCL R/R

Dopo un follow-up mediano di 35,6 mesi, la sopravvivenza globale mediana in tutti i pazienti trattati (n = 68) è stata di 46 mesi, con un tasso di sopravvivenza globale a 30 mesi del 60,3%. Tra i 46 pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta, con un tasso di sopravvivenza globale a 30 mesi del 76,1%. Nella popolazione ITT (n = 74), la PFS mediana è stata di 24 mesi rispetto ai 25,8 mesi di tutti i 68 pazienti trattati. Tra i 46 pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, la PFS mediana è stata di 48 mesi. L'ORR è stato impressionante, attestandosi al 91% in tutti i 68 pazienti trattati e all'84% nella popolazione ITT di 74 pazienti. Come dimostrato nello studio ZUMA-2, è chiaro che brexucabtagene autoleucel è molto efficace nei pazienti con MCL R/R.

In termini di sicurezza, gli eventi avversi di grado 3 o superiore più comuni associati a brexucabtagene autoleucel sono stati citopenie (94%) e infezioni (32%). La sindrome da rilascio di citochine è stata segnalata nel 91% dei pazienti, ma nella maggior parte dei casi era di basso grado.

Utilizzo nel mondo reale di Brexucabtagene Autoleucel per il linfoma a cellule mantellari recidivante/refrattario

Un'analisi reale su 168 pazienti con MCL R/R che hanno ricevuto brexucabtagene autoleucel in 16 centri di terapia con cellule CAR-T negli Stati Uniti ha mostrato un ORR del 90%, con l'82% dei pazienti che ha raggiunto una risposta completa.³¹ La PFS mediana dopo l'infusione di brexucabtagene autoleucel è stata di 16,4 mesi e la PFS a 12 mesi è stata notevole, attestandosi a circa il 60%. È importante notare che questi dati reali supportano i risultati dello studio ZUMA-2.

Da notare che il CCO ha sviluppato uno strumento interattivo di supporto alle decisioni che può essere utilizzato per accedere alle raccomandazioni di trattamento di 5 esperti dell'UE per i pazienti con MCL R/R in base a molteplici caratteristiche della malattia, tra cui la presenza o l'assenza di caratteristiche ad alto rischio e/o comorbidità, l'età alla ricaduta e il livello di fitness. Lo strumento è disponibile [qui](#).

Panoramica degli anticorpi bispecifici in fase di sviluppo nell'MCL

Infine, gli anticorpi bispecifici diretti contro le cellule T, una nuova classe di farmaci, stanno mostrando risultati promettenti nei pazienti con MCL R/R. Mosunetuzumab, glofitamab ed epcoritamab sono anticorpi bispecifici approvati dall'EMA per l'uso nel linfoma follicolare e/o nel linfoma diffuso a grandi cellule B. Tuttavia, nessuno di questi agenti ha ricevuto l'approvazione per l'uso nell'MCL. Tutti e 3 gli anticorpi bispecifici si legano a CD20 e CD3 sulle cellule T.³² Glofitamab ha una configurazione di legame delle cellule T tumorali pari a 2:1, mentre mosunetuzumab ed epcoritamab hanno una configurazione di legame pari a 1:1. Dei 3 anticorpi bispecifici, glofitamab è quello più avanti nello sviluppo clinico per l'MCL.

Studio di fase I/II di Glofitamab nell'MCL pesantemente pretrattato

In uno studio di fase I/II, glofitamab ha evidenziato un'attività incoraggiante nei pazienti affetti da MCL pesantemente pretrattato. In questo studio, i pazienti sono stati pretrattati con obinutuzumab prima di ricevere il trattamento con glofitamab.³³ Tra i 31 pazienti precedentemente esposti a un inibitore covalente di BTK, l'ORR è stato del 74,2%, con un notevole tasso di risposta completa del 71%.

Riepilogo e direzioni future

Conclusioni generali

In sintesi, non esiste un farmaco approvato che venga somministrato con intento curativo nel caso dell'MCL. Tuttavia, negli ultimi 20 anni l'esito del trattamento per i pazienti affetti da MCL è migliorato notevolmente e il panorama terapeutico continua ad evolvere. Sebbene il panorama terapeutico sia stato influenzato da diversi importanti miglioramenti terapeutici con l'evoluzione e l'integrazione di nuove classi di farmaci, l'immunochimioterapia rimane il cardine della terapia di prima linea nell'UE. Con l'introduzione e l'integrazione di anticorpi anti-CD20 (rituximab e obinutuzumab), inibitori covalenti di BTK, inibitori non covalenti di BTK e terapie con cellule CAR-T, la prognosi per molti pazienti affetti da MCL è notevolmente migliorata.

Sembra probabile che nel prossimo futuro gli inibitori covalenti di BTK entreranno a far parte del trattamento di prima linea, da soli o in combinazione con un inibitore di BCL2 o con l'immunochimioterapia. Il trattamento dei pazienti affetti da malattia R/R rimane una sfida clinica, soprattutto perché i pazienti sperimentano una durata della risposta sempre più breve dopo ogni ricaduta. Dopo la progressione della malattia con un trattamento a base di inibitori BTK, la prognosi per i pazienti diventa davvero sfavorevole.

Attualmente, le terapie con cellule CAR T e pirtobrutinib hanno ruoli importanti nella gestione dei pazienti in fase R/R, soprattutto dopo la progressione durante la terapia con un inibitore covalente di BTK. Spero che glofitamab trovi presto un'indicazione per i pazienti affetti da MCL R/R e che possa diventare un'opzione terapeutica in prima linea. In conclusione, la gestione dei pazienti affetti da MCL ha un futuro luminoso, con diversi agenti e combinazioni promettenti all'orizzonte.