

Una iniziativa internazionale per migliorare la cura della LLC recidivata/refrattaria

Riflessione clinica:

La gestione della leucemia linfatica cronica (LLC) sta subendo una rapida trasformazione, creando nuove esigenze formative per i professionisti sanitari che si trovano a dover affrontare un panorama terapeutico sempre più complesso. Sebbene le terapie target abbiano trasformato il trattamento di prima linea, hanno anche creato nuove sfide, poiché la maggior parte delle recidive si verifica dopo l'esposizione a questi nuovi agenti. Le linee guida chiare e basate su prove scientifiche per la sequenza terapeutica, la resistenza e la selezione dei biomarcatori sono ancora poche. In questo approfondimento, i principali esperti di LLC la dottoressa Alessandra Tedeschi, il dottor Stéphane Leprêtre, e il dottor Stephan Stilgenbauer, condividono le loro idee su come migliorare la cura della LLC recidivata/refrattaria (R/R) nel contesto dell'attuale incertezza.

Un panorama in rapida evoluzione

Dott.ssa Alessandra Tedeschi:

Il panorama terapeutico della LLC è cambiato così rapidamente tanto che le scelte operative che si attuavano anche solo 5 anni fa non soddisfano più le esigenze cliniche di oggi. Gli agenti target ora sono i più usati nella terapia di prima linea, il che vuol dire che la maggior parte delle recidive, e quindi tutte le difficoltà che ne derivano, si verificano dopo che i pazienti hanno già ricevuto trattamenti molto efficaci. Questa è una buona notizia per i pazienti, ma crea nuovi livelli di complessità per gli operatori sanitari. Abbiamo bisogno di un nuovo modo di affrontare la malattia R/R, che rifletta meglio la realtà, dal momento che la maggior parte dei pazienti con LLC non ha ormai ricevuto esclusivamente chemio-immunoterapia, ma piuttosto i nuovi farmaci. Al momento abbiamo pochi dati clinici che ci aiutino nel supportare una corretta sequenza terapeutica delle terapie più attuali

Dott. Stéphane Leprêtre:

In Francia abbiamo quasi completamente abbandonato la chemio-immunoterapia. Le decisioni di prima linea si basano sullo stato di TP53 e IGHV, in combinazione con caratteristiche specifiche del paziente quali comorbidità cardiovascolari e funzionalità renale. Purtroppo, quando un paziente presenta una recidiva dopo un regime terapeutico a durata fissa, come venetoclax più obinutuzumab o ibrutinib più venetoclax, c'è molta incertezza sul passo successivo da compiere. Le linee guida internazionali e nazionali come quelle dell'NCCN e dell'ESMO sono una buona base, ma servono più confronto e condivisione delle esperienze. Il settore sta andando più veloce delle prove scientifiche e gli operatori sanitari avvertono ogni giorno questo divario.

Dott. Stephan Stilgenbauer:

Sono completamente d'accordo. Queste sfide sono comuni a livello globale. Le pratiche cliniche si sono evolute, ma i dati necessari per supportare una sequenza terapeutica ottimale nella moderna era terapeutica non si sono adeguati di conseguenza. Stiamo gestendo un contesto di malattia fondamentalmente nuovo e dobbiamo aggiornare il nostro modo di pensare per adattarci. Con trattamenti di prima linea sempre più potenti e sempre più spesso a durata limitata i problemi legati alla recidiva diventano sempre più complicati, per questo servono chiarimenti che le linee guida attuali e l'esperienza pratica non forniscono del tutto.

Sequenza della Terapia: Una sfida clinica irrisolta

Dott.ssa Alessandra Tedeschi:

La sequenzialità terapeutica è una delle maggiori esigenze non soddisfatte nell'ematologia odierna, non per mancanza di farmaci (se rimborsati, l'accesso non è un problema in Italia), ma perché i dati degli studi clinici non riflettono quelli dei pazienti visti nella pratica quotidiana. Gli studi del mondo reale non forniscono la precisione necessaria, soprattutto quando si ha a che fare con pazienti che hanno una doppia esposizione o una doppia refrattarietà. Di conseguenza, molti medici continuano a scegliere le terapie che conoscono meglio, anche quando potrebbero optare per alternative più efficaci.

Dott. Stephan Stilgenbauer:

Ecco perché servono studi prospettici sulla sequenzialità terapeutica che riflettano la pratica attuale, non studi basati sull'esposizione al trattamento dell'era della chemio-immunoterapia. Ora vediamo spesso pazienti che hanno ricevuto sia un inibitore BTK che venetoclax nelle prime fasi della malattia. Per questi pazienti è necessario adottare un nuovo modo di prendere decisioni basato su prove scientifiche. La richiesta di algoritmi di sequenziamento terapeutico pratici e di indicazioni per prendere decisioni sul "passo successivo" è alta e costante tra i professionisti sanitari in molte regioni.

Definizione e gestione della resistenza dopo una terapia a durata fissa

Dott. Stéphane Leprêtre:

Una delle principali sfide attuali è la mancanza di una definizione precisa dei termini "resistenza" e "refrattarietà". Se un paziente progredisce durante l'assunzione di un inibitore BTK o di un inibitore BCL2, la risposta è semplice. Purtroppo molti pazienti completano un anno di terapia con venetoclax e subito dopo recidivano. Questi pazienti sono refrattari? Stanno sperimentando una recidiva precoce? La terminologia utilizzata non è ancora al passo con l'innovazione terapeutica, eppure queste definizioni sono critiche poiché determinano l'accesso ad agenti come pirtobrutinib e inoltre influenzano l'idoneità agli studi clinici.

Le linee guida francesi, come quelle dell'ESMO, suggeriscono che se un paziente recidiva più di 36 mesi dopo una terapia a durata fissa, riutilizzare la stessa classe di farmaci può essere ragionevole, ma devo sottolineare che non c'è una solida base scientifica per questa soglia di 36 mesi. Si tratta di un compromesso pratico. La verità è che ancora non sappiamo come la durata della risposta dovrebbe orientare le decisioni relative al ritrattamento o al cambio di classe terapeutica. Il settore necessita urgentemente di una terminologia armonizzata e basata su principi biologici per definire la resistenza.

Dott.ssa Alessandra Tedeschi:

Ci stiamo sempre più indirizzando verso terapie a durata fissa perché è stato dimostrato come dopo un anno di trattamento sia con venetoclax obinutuzumab sia con venetoclax ibrutinib non si sviluppino resistenze. Peraltro non è stato ancora adeguatamente dimostrato quale sia la durata ottimale di una terapia a durata fissa. Il paziente che mostra una progressione durante trattamento ha sicuramente sviluppato delle resistenze e una evoluzione clonale e sarebbe auspicabile poterne evidenziare le caratteristiche per fornire una base scientifica per la successiva terapia. Problematica ancora irrisolta è cercare di capire se sono biologicamente simili e con simile outcome i pazienti che sono stati "esposti" e che recidivano precocemente dopo una iniziale risposta.

Dott. Stephan Stilgenbauer Tedeschi:

La resistenza alle terapie mirate è sempre più guidata da meccanismi molecolari identificabili, comprese le mutazioni di *BTK*, *PLCγ2*, e *BCL2*. Questi diversi meccanismi operano indipendentemente dalla durata terapeutica (cioè continua o limitata nel tempo). Le definizioni attuali devono riflettere la biologia della malattia, non il calendario. Senza una chiara definizione, non possiamo guidare i professionisti sanitari in modo appropriato o progettare studi che rispondano alle domande appropriate.

Il ruolo in continua evoluzione dei biomarcatori

Dott.ssa Alessandra Tedeschi:

In Italia, eseguiamo regolarmente test per del(17p) e mutazione della TP53 ad ogni recidiva, ma i test per le mutazioni di BTK e BCL2 non sono ancora standardizzati al di fuori dei centri di riferimento. Abbiamo già cominciato ad utilizzare pirtobrutinib grazie ad un programma di richiesta nominale nei pazienti con malattia esposta sia a cBTKi sia ad anti BCL2. In futuro sarebbe auspicabile poter utilizzare test delle mutazioni che determinano resistenza per poter fornire una terapia personalizzata.

Dott. Stéphane Leprêtre:

In Francia viene adottato un approccio più strutturato. Valutiamo il percorso P53 e la citogenetica ad ogni linea di terapia e, se necessario in base all'anamnesi clinica del paziente, usiamo il sequenziamento di nuova generazione per testare le mutazioni di *BTK*, *PLCy2* e *BCL2*. Tutti questi esami sono rimborsabili, ma anche con queste possibilità, vedo ancora delle differenze nella frequenza con cui vengono richiesti gli esami e nel modo in cui vengono usati i risultati.

Dott. Stephan Stilgenbauer:

I biomarcatori devono orientare la terapia, in particolare per i pazienti ad alto rischio. Con l'aumentare della disponibilità di nuovi agenti (come gli inibitori ncBTK, i degradatori BTK e gli anticorpi bispecifici), i test molecolari devono diventare di routine ed essere interpretati correttamente. Test di routine accurati costituiranno una delle componenti più importanti della moderna cura della CLL.

Gestire i pazienti con comorbidità e complessità clinica

Dott. Stéphane Leprêtre:

Un'altra sfida importante nella pratica clinica è che la maggior parte dei pazienti con malattia recidivante sono anziani con comorbidità multiple. Le malattie cardiovascolari, l'insufficienza renale e la fragilità sono spesso importanti quanto la biologia della malattia. In Francia, la carenza di posti letto ospedalieri spinge talvolta i professionisti sanitari verso la terapia basata su inibitori di BTK orali semplicemente per motivi pratici. Queste realtà influenzano le scelte di gestione ogni giorno.

Dott.ssa Alessandra Tedeschi:

In Italia, la gestione delle comorbidità può risultare difficile, specialmente nei centri più piccoli. La tossicità può portare a interruzioni premature del trattamento. Per la corretta gestione di taluni aventi avversi sarebbe necessario di disporre di un supporto multidisciplinare che talora può non essere presente. I pazienti avrebbero bisogno di una strategia terapeutica personalizzata e attentamente monitorata.

Dott. Stephan Stilgenbauer:

Sono completamente d'accordo. Il trattamento moderno della LLC non riguarda solo la selezione del farmaco giusto, ma la personalizzazione della terapia. Le comorbidità devono essere al centro delle linee guida e della formazione.

Ampliare l'accesso alle sperimentazioni cliniche

Dott. Stephan Stilgenbauer:

Molte questioni cliniche pratiche ancora aperte, come la sequenzialità dopo una terapia a tempo determinato e la gestione delle malattie doppiamente refrattarie, non possono trovare risposta senza un impegno diffuso. È urgente la necessità di una collaborazione accademica multinazionale, di progetti di sperimentazione più flessibili che riflettano la pratica reale e di un maggior numero di centri per facilitare le cure ai pazienti.

Dott.ssa Alessandra Tedeschi:

In Italia, l'accesso agli studi è poco equo. Molti studi sono concentrati in alcune regioni e alcuni professionisti sanitari semplicemente non sono a conoscenza degli studi attualmente disponibili. I pazienti spesso devono spostarsi per molti chilometri e i canali di indirizzamento non sono uniformi. Avremmo bisogno di un sistema migliore per condividere le informazioni sulle sperimentazioni cliniche e poter indirizzare i pazienti in maniera adeguata.

Dott. Stéphane Leprêtre:

In Francia, sebbene l'accesso sia complessivamente buono, i centri privati non sempre indirizzano i pazienti a causa del timore di perderli durante il follow-up. Abbiamo bisogno di più collaborazione tra le istituzioni, di una maggiore visibilità delle opportunità di partecipazione alle sperimentazioni cliniche e di più opzioni per i pazienti che hanno ricevuto una doppia esposizione.

Un percorso condiviso verso il futuro

Dott.ssa Alessandra Tedeschi:

La prossima generazione di trattamenti per la LLC deve evolversi alla stessa velocità delle terapie disponibili. Migliorando le strategie di sequenza terapeutica, perfezionando le definizioni di resistenza, ampliando l'uso dei biomarcatori, ottimizzando l'assistenza ai pazienti con quadri clinici complessi ed estendendo l'accesso alle sperimentazioni cliniche, possiamo garantire che ogni paziente affetto da LLC R/R possa beneficiare appieno delle potenzialità offerte dai trattamenti moderni.