

Perspectiva europea sobre los enfoques actuales para optimizar la atención de los pacientes con linfoma de células del manto

Conclusiones principales

- Los inhibidores de BTK son ahora un componente central del tratamiento de primera línea del LCM. Mejoran el control de la enfermedad y reducen la dependencia de la quimioterapia intensiva y el TAPH (trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos) en diferentes grupos de edad.
- Las combinaciones basadas en iBTK sin quimioterapia se utilizan cada vez más en el tratamiento de primera línea del LCM, y actualmente existen múltiples opciones dirigidas e inmunológicas disponibles para el tratamiento de la enfermedad recidivante/refractaria.
- El manejo eficaz de los acontecimientos adversos es fundamental, especialmente para mitigar y prevenir las toxicidades cardiovasculares, infecciosas e inmunológicas asociadas al uso prolongado de inhibidores de la BTK y las terapias celulares.

Quimioinmunoterapia con iBTK covalente en el tratamiento de primera línea del LCM

El linfoma de células del manto (LCM) es un tipo poco frecuente de linfoma no Hodgkin, y su presentación clínica varía desde formas indolentes hasta formas muy agresivas. Principalmente, el LCM es un linfoma agresivo e incurable de células B que suele diagnosticarse en fase avanzada. El panorama terapéutico para los pacientes con LCM ha evolucionado considerablemente con la reciente aparición de los inhibidores covalentes de BTK (iBTK) en el tratamiento de primera línea. Actualmente, hay tres iBTK covalentes aprobados para el tratamiento de primera línea del LCM —ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib— y un iBTK no covalente aprobado —pirtobrutinib— para el tratamiento de casos recidivantes o refractarios. Hasta hace relativamente poco tiempo, la quimioinmunoterapia (CIT) intensificada, que a menudo incorporaba altas dosis de citarabina seguida de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), era el tratamiento de primera línea estándar para los pacientes más jóvenes y en buen estado físico, mientras que para los pacientes de más edad, la CIT convencional con regímenes como bendamustina/rituximab (BR) o rituximab más ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina (R-CHOP) seguido de mantenimiento con rituximab era el tratamiento estándar inicial.

La evidencia obtenidas en múltiples ensayos aleatorizados de fase III respaldó de manera significativa la incorporación de los inhibidores covalentes de BTK en el tratamiento de primera línea de pacientes con LCM, en particular los pacientes más jóvenes y en buen estado físico. Por lo tanto, los esquemas que incluyen iBTK covalentes se han convertido en el nuevo punto de referencia para el tratamiento de primera línea de estos pacientes. En pacientes con LCM aptos para trasplante o biológicamente aptos (de 65 años o menos), el ensayo de fase III TRIANGLE demostró que añadir ibrutinib a la inducción con CIT mejora significativamente la supervivencia libre de fracaso y la supervivencia global (SG). Es importante destacar que la supresión del TAPH al incorporar ibrutinib en el régimen de CIT como tratamiento de inducción, seguido de ibrutinib con o sin mantenimiento con rituximab, dio lugar a resultados de supervivencia comparables a los de ibrutinib más CIT y TAPH. El tratamiento con CIT más ibrutinib sin TAPH seguido de ibrutinib con o sin mantenimiento con rituximab se asoció con una reducción sustancial de la incidencia de toxicidad hematológica y de infecciones en comparación con el tratamiento con CIT más ibrutinib y TAPH seguido de ibrutinib con o sin mantenimiento con rituximab.

Estos hallazgos convirtieron el tratamiento de inducción con iBTK covalente seguido de mantenimiento con iBTK covalente y rituximab en el tratamiento de referencia actual para los pacientes jóvenes, en buen estado físico y aptos para el trasplante con LCM en estadio II-IV no

tratado. Aunque todavía se puede considerar la incorporación del TAPH en determinados pacientes con enfermedad de alto riesgo —como los que presentan morfología blastoide, tasa Ki-67 elevada o mutación TP53 positiva—LCM, el papel del TAPH en el tratamiento de rutina de los pacientes está disminuyendo.

En el caso de pacientes mayores de 65 años no aptos para trasplante con LCM no tratado previamente, añadir un iBTK covalente al BR también ha demostrado ser beneficioso. El ensayo aleatorizado de fase III SHINE evaluó BR con o sin inducción con ibrutinib seguido de rituximab con o sin mantenimiento con ibrutinib, y el ensayo aleatorizado de fase III ECHO investigó BR con o sin inducción con acalabrutinib seguido de rituximab con o sin mantenimiento con acalabrutinib. Ambos ensayos demostraron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión (PFS) con la adición del iBTK covalente en comparación con el BR solo. Sin embargo, en el ensayo SHINE, la incorporación de ibrutinib se asoció con una mayor toxicidad en comparación con el grupo placebo. Por otro lado, el acalabrutinib se asoció con un perfil de tolerabilidad más favorable en el ensayo ECHO. Sin embargo, cabe destacar que ni el ensayo SHINE ni el ensayo ECHO demostraron una ventaja estadísticamente significativa en la SG al sumar un iBTK covalente al tratamiento de inducción y mantenimiento, lo que pone de relieve la necesidad de equilibrar el beneficio en eficacia con la toxicidad asociada, las comorbilidades preexistentes y las preferencias de los pacientes antes de seleccionar el iBTK covalente para pacientes mayores no aptos para trasplante con LCM recién diagnosticado que requieren tratamiento. Según los resultados del ensayo ECHO, la combinación de acalabrutinib y BR recibió la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos y la FDA para pacientes adultos con LCM no tratado previamente que no son candidatos para un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento de primera línea sin quimioterapia para el LCM

Los enfoques de primera línea sin quimioterapia también están ganando terreno en todo el espectro de la enfermedad de LCM, especialmente en pacientes con enfermedad indolente, pacientes de edad avanzada o aquellos con comorbilidades preexistentes importantes. Para los pacientes con LCM indolente o de bajo riesgo, la observación tras el diagnóstico sigue siendo adecuada, sin que ello perjudique la supervivencia a largo plazo. Para aquellos que requieren tratamiento, los regímenes no quimioterapéuticos que combinan un iBTK covalente con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 han demostrado un excelente control de la enfermedad en ensayos de fase II de un solo brazo y ensayos aleatorizados de fase III.

Estos enfoques sin quimioterapia son especialmente interesantes en los pacientes de edad avanzada, para los que evitar la quimioterapia citotóxica reduce la toxicidad hematológica y preserva la función inmunitaria. El ensayo aleatorizado de fase II/III ENRICH comparó el régimen sin quimioterapia de ibrutinib más rituximab frente a rituximab más quimioterapia (CHOP o bendamustina) como tratamiento de inducción para pacientes de 60 años o más no aptos para trasplante con LCM no tratado previamente y que necesitaban tratamiento. Los pacientes recibieron rituximab con o sin ibrutinib como tratamiento de mantenimiento. Ibrutinib más rituximab demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en comparación con la CIT. La ventaja de la SLP con ibrutinib más rituximab fue más evidente cuando se comparó con R-CHOP frente a BR. Además, BR se asoció con una menor toxicidad hematológica y una mejor calidad de vida en comparación con R-CHOP. Aunque el régimen ENRICH aún no ha sido aprobado ampliamente, este estudio demuestra que el tratamiento de primera línea sin quimioterapia es viable en determinados pacientes con LCM.

El tratamiento de pacientes con LCM de alto riesgo, especialmente aquellos con mutaciones del gen TP53, sigue siendo una necesidad médica no cubierta. En este subgrupo de pacientes, los resultados del tratamiento con CIT convencional siguen siendo desalentadores, e incluso el uso de combinaciones dobles basadas en iBTK covalentes ha demostrado una durabilidad limitada de la respuesta. El ensayo de fase II BOVen investigó la eficacia y la seguridad de zanubrutinib en combinación con obinutuzumab y venetoclax como tratamiento de primera línea para pacientes mayores de 65 años con LCM positivo para la mutación TP53 (NCT03824483). En el estudio relativamente pequeño —con 25 pacientes—, la tasa de respuesta global fue del 96 %, con una tasa

de respuesta completa del 88 %. Estos resultados sugieren que los tripletes sin quimioterapia que combinan un anticuerpo anti-CD20 con un iBTK covalente y venetoclax, un inhibidor de BCL2, podrían mejorar los resultados en pacientes con LCM con TP53 mutado. Por lo tanto, la eficacia y la seguridad de estos tripletes se están investigando cada vez más en ensayos clínicos, ya que está claro que la orientación futura del tratamiento de primera línea debería tender más hacia combinaciones racionales basadas en la biología de la enfermedad. El ensayo de fase II de un solo brazo TrAVeRse está investigando el acalabrutinib en combinación con venetoclax y rituximab para pacientes con LCM no tratado previamente (NCT05951959). El ensayo de fase II de un solo brazo GATE1 está investigando el iBTK no covalente pirtobrutinib en combinación con rituximab y venetoclax para pacientes con LCM no tratado previamente (NCT06522386).

Opciones sin quimioterapia tras intolerancia o progresión de la enfermedad con un iBTK covalente

El uso del tratamiento con iBTK covalente como agente único se ha convertido en el tratamiento estándar tras el fracaso de la CIT. Ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib logran respuestas importantes, y en los pacientes que logran una respuesta completa, estas son duraderas. En comparación con ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib son inhibidores covalentes más selectivos de la BTK (iBTK) y se asocian con menores tasas de fibrilación auricular, hipertensión y episodios hemorrágicos. El cambio de un iBTK covalente por otro puede considerarse para controlar la intolerancia y mantener el control de la enfermedad. Cabe destacar que la autorización para el uso de ibrutinib se retiró voluntariamente en Estados Unidos para los pacientes con LCM que hubieran recibido ≥ 1 tratamiento previo.

Para mejorar los resultados más allá del iBTK covalente como agente único en el contexto de segunda línea, se han explorado enfoques sin quimioterapia, como pirtobrutinib como agente único, ibrutinib más venetoclax, lenalidomida más rituximab, combinaciones basadas en venetoclax, el tratamiento con células T CAR y los anticuerpos biespecíficos. El ensayo de fase II AIM con ibrutinib más venetoclax demostró respuestas duraderas a largo plazo en pacientes con LCM recidivante o refractario (R/R). En el ensayo aleatorizado de fase III SYMPATICO, en el que se evaluó ibrutinib con o sin venetoclax en pacientes con LCM que habían recibido entre 1 y 5 líneas de tratamiento previas, la combinación demostró una SLP superior en comparación con ibrutinib, aunque con una mayor toxicidad y sin un beneficio claro en la SG hasta la fecha. Lenalidomida más rituximab es eficaz en pacientes con LCM R/R; sin embargo, tasas más bajas de Ki-67 ($< 50\%$) y menos líneas previas de tratamiento (< 2) se asocian con mejores resultados de SLP. Las combinaciones basadas en venetoclax también ofrecen otras opciones sin quimioterapia para los pacientes que han recibido previamente un iBTK covalente, aunque el tratamiento de la enfermedad con mutación TP53 sigue resultando complejo.

En general, la recidiva tras un tratamiento continuo con inhibidores covalentes de la tirosina quinasa (iBTK) representa un punto de inflexión crítico que ha sido transformado por las terapias celulares y las nuevas terapias dirigidas. La terapia con células CAR-T anti-CD19 induce remisiones profundas y duraderas en pacientes que han recibido tratamientos previos intensivos, incluidos aquellos que han sido expuestos previamente a un iBTK covalente, aunque se asocia con toxicidades agudas significativas. Pirtobrutinib ofrece una opción oral eficaz y bien tolerada para los pacientes que han recibido previamente un inhibidor covalente de BTK, especialmente aquellos que no son aptos para recibir tratamiento con células CAR-T, y también se puede considerar como transición hacia la terapia celular. Por último, actualmente se están investigando los anticuerpos biespecíficos —como glofitamab— y los degradadores de BTK —como bexobrutideg— en el LCM y presentan el potencial de ampliar aún más el arsenal terapéutico sin quimioterapia en el ámbito del LCM R/R. Es muy probable que estas clases de fármacos en evolución sigan transformando el panorama del LCM R/R.

Gestión de los eventos adversos relacionados con el tratamiento

Todos los tratamientos oncológicos se asocian a eventos adversos (EA), siendo algunos más tóxicos que otros. A pesar de que el panorama terapéutico sigue alejándose de la quimioterapia citotóxica y orientándose más hacia los tratamientos dirigidos y los inmunológicos, el manejo proactivo de la

toxicidad sigue siendo esencial. En cuanto a los iBTK covalentes, las principales preocupaciones son la toxicidad cardíaca (fibrilación auricular, hipertensión), el riesgo de hemorragia, las infecciones y los efectos adversos gastrointestinales. Por lo tanto, se recomienda hacer una evaluación cardiovascular inicial, revisar cuidadosamente el tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario concomitante y hacer un seguimiento periódico. La interrupción, reducción o cambio de la dosis del iBTK covalente de primera generación ibrutinib a un iBTK covalente de segunda generación (acalabrutinib o zanubrutinib) puede ayudar a mitigar la mayoría de los EA sin poner en peligro la eficacia. El riesgo de infección justifica la vacunación, la profilaxis antiviral cuando sea apropiado y la vigilancia en pacientes previamente expuestos a bendamustina o a un tratamiento prolongado con iBTK. Los regímenes que contienen venetoclax requieren prestar atención al riesgo de síndrome de lisis tumoral, sobre todo en pacientes con una carga tumoral elevada. La administración de venetoclax requiere un escalado gradual de la dosis, controles de laboratorio y medidas profilácticas. Los tratamientos basados en lenalidomida requieren tromboprofilaxis y una monitorización cuidadosa de las citopenias y las erupciones cutáneas. La terapia con células CAR-T presenta toxicidades agudas distintivas, entre las que cabe destacar el síndrome de liberación de citocinas y el síndrome de neurotoxicidad asociado a las células efectoras inmunitarias, así como citopenias prolongadas e hipogammaglobulinemia. El tratamiento de estos EA requiere la participación de centros especializados, una estandarización de los niveles de gravedad, una intervención temprana con tocilizumab o corticosteroides y una profilaxis a largo plazo contra las infecciones con reposición de inmunoglobulinas cuando esté indicado. En todas las modalidades de tratamiento del LCM, el tratamiento de soporte —incluyendo factores de crecimiento, profilaxis antimicrobiana, vacunación y un seguimiento protocolizado a largo plazo— es fundamental para optimizar los resultados del tratamiento y la calidad de vida en un paradigma terapéutico cada vez más crónico.

Conclusiones generales

En resumen, los tratamientos basados en iBTK se han convertido en el eje central del tratamiento del LCM en primera línea y en R/R, ya que ofrecen opciones más eficaces y menos dependientes de la quimioterapia en diferentes grupos de edad y niveles de forma física. Los regímenes sin quimioterapia son cada vez más viables, especialmente para los pacientes de edad avanzada y tras la progresión del tratamiento de primera línea. Incluso para los pacientes con enfermedades de alto riesgo, las combinaciones basadas en iBTK con agentes dirigidos a vías de señalización complementarias ofrecen resultados prometedores. A medida que mejoran los resultados de supervivencia y se dispone de opciones más específicas sin quimioterapia, el manejo proactivo y meticuloso de los EA relacionados con el tratamiento y las cuestiones relacionadas con la calidad de vida han pasado a ocupar un lugar central en la prestación de una atención de alta calidad para el LCM.

Y usted, ¿qué opina?

¿Cuáles son sus dudas y dificultades con respecto al uso de iBTK covalentes en el tratamiento de sus pacientes con LCM no tratado previamente o en R/R? Participe en nuestra encuesta y deje un comentario o una pregunta.

Además, con la creciente evolución y complejidad de las opciones de tratamiento para los pacientes con LCM, cuatro compañeros expertos de toda Europa y yo estamos actualizando una [herramienta interactiva para tomar decisiones](#) relacionadas con el LCM que le permite introducir las características específicas de sus pacientes con LCM y ver nuestras recomendaciones de tratamiento para la misma combinación de características, teniendo en cuenta la evidencia disponible actualmente. No olvide volver a visitar el sitio web y aprovechar esta herramienta para obtener información útil para el tratamiento de sus pacientes con LCM.