

La prospettiva europea sugli approcci odierni per l'ottimizzazione delle cure dei pazienti affetti da linfoma mantellare

Punti salienti

- Gli inibitori di BTK sono diventati una componente centrale nella terapia di prima linea del linfoma mantellare. Migliorano il controllo della malattia e riducono la dipendenza da trattamenti intensivi, come la chemioterapia e il trapianto autologo di cellule staminali (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT), per diverse fasce d'età.
- Le combinazioni basate su BTKi, senza chemioterapia, sono sempre più utilizzate nelle terapie di prima linea del MCL; nello scenario del paziente recidivato/refrattario sono ora disponibili le opzioni a target multipli e immuno-dirette.
- La gestione efficace degli eventi avversi è cruciale, in particolare per mitigare e prevenire tossicità immuno-correlate, infettive e cardiovascolari associate all'uso prolungato di BTKi e di terapie cellulari.

BTKi covalente in associazione a chemioimmunoterapia nel trattamento di prima linea del linfoma mantellare

Il linfoma mantellare (MCL) è una rara forma di linfoma non-Hodgkin, la cui presentazione clinica varia da indolente a forme molto aggressive. Principalmente, il MCL è un linfoma a cellule B aggressivo e incurabile, tipicamente diagnosticato in stadio avanzato. Il panorama terapeutico per i pazienti affetti da MCL si è notevolmente evoluto con il recente avvento degli inibitori di BTK (BTKi) covalenti nel trattamento di prima linea. Attualmente, esistono 3 BTKi covalenti approvati nella terapia di prima linea del MCL—ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib—e un BTKi non covalente approvato—pirtobrutinib—nello scenario recidivato/refrattario. Fino a tempi relativamente recenti, il trattamento standard di prima linea per pazienti più giovani e fit era la chemioimmunoterapia a dose intensificata (CIT), spesso abbinata ad alte dosi di citarabina, e seguita da trapianto autologo di cellule staminali (ASCT); mentre per i pazienti più anziani era prevista la CIT convenzionale, con regimi quali bendamustina/rituximab (BR) oppure rituximab più ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina (R-CHOP), seguito da mantenimento con rituximab.

I dati di diversi studi randomizzati di fase III hanno fornito prove significative a supporto dell'aggiunta di BTKi covalenti nel trattamento di prima linea dei pazienti affetti da MCL, in particolare in quelli più giovani e fit. Infatti, gli approcci che contengono BTKi covalenti sono diventati il nuovo riferimento per i trattamenti di prima linea di tali pazienti. Per pazienti affetti da MCL idonei al trapianto oppure biologicamente in forma (di età pari o inferiore a 65 anni), lo studio di fase III TRIANGLE ha dimostrato che l'aggiunta di ibrutinib all'induzione con la CIT migliora la sopravvivenza senza insuccesso e la sopravvivenza globale (OS). Degno di nota è che l'omissione di ASCT quando si aggiunge ibrutinib al regime con la CIT come terapia d'induzione, seguita da ibrutinib con o senza mantenimento con rituximab, ha portato a esiti di sopravvivenza paragonabili a quelli di ibrutinib più CIT e ASCT. Il regime con CIT più ibrutinib senza ASCT, seguito da ibrutinib con o senza mantenimento con rituximab è stato associato a un'incidenza notevolmente ridotta di tossicità ematologica e infezioni, rispetto al regime con CIT più ibrutinib e ASCT, seguito da ibrutinib con o senza mantenimento con rituximab.

Tali risultati candidano la terapia d'induzione che prevede BTKi covalente, seguita da mantenimento con BTKi covalente e rituximab, a standard di riferimento per pazienti più giovani e fit affetti da MCL non trattato agli stadi 2-4, che sono idonei al trapianto. Sebbene l'aggiunta di ASCT potrebbe ancora essere presa in considerazione per pazienti selezionati con malattia ad alto rischio, come quelli che presentano morfologia blastoide, alto punteggio di Ki-67, e/o malattia con mutazione TP53—positiva,

il ruolo dell'ASCT nelle terapie di routine sta diminuendo.

L'aggiunta alla BR di un BTKi covalente ha mostrato dei vantaggi anche per i pazienti più anziani (di età pari o superiore a 65 anni) con MCL non trattato in precedenza e non idonei al trapianto. Lo studio randomizzato di fase III SHINE ha valutato la BR con o senza ibrutinib in induzione, seguita da mantenimento con rituximab, con o senza ibrutinib, e lo studio randomizzato di fase 3 ECHO ha indagato la BR con o senza acalabrutinib in induzione, seguita da mantenimento con rituximab, con o senza acalabrutinib. Entrambi gli studi hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) con l'aggiunta di BTKi covalente, rispetto alla sola BR. Tuttavia, nello studio SHINE, l'aggiunta di ibrutinib è stata associata a una maggiore tossicità rispetto al gruppo con placebo. D'altra parte, acalabrutinib è associato a un profilo di tolleranza più elevato nello studio ECHO. Degno di nota è che né lo studio SHINE né lo studio ECHO hanno dimostrato un beneficio statisticamente significativo della OS con l'aggiunta di un BTKi covalente alla terapia d'induzione o di mantenimento, sottolineando la necessità di bilanciare la maggiore efficacia e la tossicità associata, le comorbidità preesistenti e la preferenza del paziente prima di selezionare il BTKi covalente per pazienti più anziani, non idonei al trapianto, con recente nuova diagnosi di MCL e necessità di un trattamento. In base ai risultati dello studio ECHO, acalabrutinib più BR ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali e dell'FDA per i pazienti adulti con MCL non trattato in precedenza, non idonei al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

Trattamento di prima linea del MCL senza chemioterapia

Gli approcci di prima linea senza chemioterapia stanno anche guadagnando terreno sul resto dello spettro del MCL, in particolare per i pazienti con malattia indolente, quelli più anziani oppure quelli con rilevanti comorbidità preesistenti. Per i pazienti con MCL indolente o a basso rischio, rimane appropriata l'osservazione dopo la diagnosi, che non va a discapito della sopravvivenza a lungo termine. Per i pazienti che richiedono un trattamento, i regimi non-chemioterapici con BTKi covalente in combinazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 hanno mostrato un eccellente controllo della malattia negli studi a braccio singolo di fase 2 e randomizzati di fase 3.

Tali approcci senza chemioterapia sono specialmente allettanti per i pazienti più anziani, per i quali evitare la chemioterapia citotossica riduce la tossicità ematologica e preserva la funzione immunitaria. Lo studio randomizzato di fase II-III ENRICH ha confrontato il regime senza chemioterapia di ibrutinib più rituximab a quello di rituximab più chemioterapia (CHOP o bendamustina) come terapia d'induzione per i pazienti di età pari o superiore a 60 anni, non idonei al trapianto e con MCL non trattato in precedenza che richiedevano un trattamento. I pazienti hanno ricevuto rituximab, con o senza ibrutinib in terapia di mantenimento. Ibrutinib più rituximab ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto alla CIT. Il beneficio in termini di PFS con ibrutinib più rituximab era più evidente se confrontato con R-CHOP rispetto a BR. Inoltre, la BR è stata associata a una tossicità ematologica inferiore e a una migliore qualità di vita rispetto a R-CHOP. Sebbene il regime ENRICH non sia stato ancora ampiamente approvato, lo studio offre una prova di fattibilità che la terapia di prima linea senza chemioterapia sia attuabile per pazienti selezionati con MCL.

Il trattamento di pazienti con MCL ad alto rischio, in particolare quelli con mutazioni TP53, rappresenta un'esigenza clinica ancora insoddisfatta. In questo sottogruppo di pazienti, gli esiti del trattamento con CIT convenzionale rimangono scarsi, e anche l'uso di associazioni con BTKi covalente hanno mostrato una risposta di durabilità limitata. Lo studio di fase 2 BOVen ha valutato l'efficacia e la sicurezza di zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab e venetoclax nella terapia di prima linea per pazienti di età pari o superiore a 65 anni affetti da MCL con mutazione TP53-positiva (NCT03824483). Nello studio relativamente piccolo che ha coinvolto 25 pazienti, il tasso di risposta globale è stato del 96%, con un tasso di risposta completa dell'88%. Tali risultati suggeriscono che i regimi a tre elementi, senza chemioterapia, che combinano un anticorpo anti-CD20 a BTKi covalente e venetoclax, che è un inibitore BCL2, hanno il potenziale di migliorare gli esiti per i pazienti affetti da MCL con mutazione TP53-positiva. Pertanto, l'efficacia e la sicurezza di tali trattamenti a tre elementi

sono in fase di continua esplorazione negli studi clinici, poiché risulta chiaro che la direzione futura della terapia di prima linea dovrebbe virare maggiormente verso combinazioni razionali, basate sulla biologia della malattia. Lo studio a braccio singolo di fase 2 TrAVeRse sta valutando acalabrutinib in combinazione con venetoclax e rituximab per i pazienti con MCL non trattato in precedenza (NCT05951959). Lo studio a braccio singolo di fase 2 GATE1, ancora in corso, sta valutando il BTKi non covalente pirtobrutinib in combinazione con rituximab e venetoclax per i pazienti affetti da MCL non trattato in precedenza (NCT06522386).

Opzioni senza chemioterapia dopo lo sviluppo di intolleranza a o progressione della malattia con un BTKi covalente

L'uso di terapia con singolo BTKi covalente è diventato lo standard di cura a seguito dell'insuccesso con la CIT. Ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib inducono risposte elevate e, per i pazienti che ottengono una risposta completa, le risposte sono durature. Se confrontati con ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib sono BTKi covalenti più selettivi e sono associati a un tasso inferiore di fibrillazione atriale, ipertensione ed episodi emorragici. Il passaggio da un BTKi covalente a un altro potrebbe essere preso in considerazione per gestire l'intolleranza e al contempo mantenere il controllo della malattia. Degno di nota è che l'approvazione di ibrutinib è stata volontariamente ritirata negli Stati Uniti per i pazienti affetti da MCL che hanno già ricevuto ≥ 1 terapia precedente.

Per migliorare gli esiti oltre il singolo BTKi covalente in seconda linea, sono stati esplorati gli approcci senza chemioterapia, quali pirtobrutinib in monoterapia, ibrutinib più venetoclax, lenalidomide più rituximab, combinazioni a base di venetoclax, terapia con cellule CAR T e anticorpi bispecifici. Lo studio di fase II AIM di ibrutinib più venetoclax ha dimostrato risposte durature e a lungo termine in pazienti affetti da MCL recidivato o refrattario (R/R). Nello studio randomizzato di fase III SYMPATICO di ibrutinib con o senza venetoclax per pazienti affetti da MCL che hanno ricevuto 1-5 precedenti linee di trattamento, la combinazione ha dimostrato una PFS superiore rispetto a ibrutinib, sebbene con maggiore tossicità e nessun chiaro vantaggio sulla OS ancora registrato. Lenalidomide più rituximab è efficace su pazienti affetti da MCL R/R; tuttavia, un punteggio inferiore Ki-67 (<50%) e un numero minore di linee di trattamento (<2) sono associati a esiti di PFS migliori. Anche le combinazioni basate su venetoclax hanno offerto ulteriori opzioni senza chemioterapia per i pazienti che hanno ricevuto trattamenti con un BTKi covalente in precedenza, sebbene il trattamento della malattia con mutazione TP53-positiva rimane problematico.

In generale, la recidiva dopo la terapia continua con BTKi covalente rappresenta un punto d'inflessione critico che è stato sovvertito dalle terapie cellulari e dalle nuove terapie mirate. La terapia con cellule CAR T anti-CD19 induce una remissione profonda e duratura in pazienti fortemente pre-trattati, inclusi quelli che sono stati già esposti al BTKi covalente, sebbene sia associata a notevoli tossicità acute. Pirtobrutinib offre un'opzione orale efficace e ben tollerata per i pazienti che hanno ricevuto un BTK covalente in precedenza, specialmente quelli che non sono idonei a ricevere la terapia con cellule CAR T, e inoltre può essere preso in considerazione come ponte per la terapia cellulare. Infine, gli anticorpi bispecifici, come glofitamab, e i degradatori di BTK, come bexobrutideg, sono in fase di studio per il MCL e hanno il potenziale di espandere ulteriormente l'arsenale terapeutico senza chemioterapia nell'ambito del MCL R/R. È molto probabile che tali classi farmaceutiche in evoluzione saranno in grado di rimodellare il panorama del MCL R/R.

Gestione degli eventi avversi correlati al trattamento

Tutti i trattamenti tumorali sono associati a eventi avversi (EA), e alcuni sono più tossici di altri. Sebbene nel panorama terapeutico si assista ad un continuo allontanarsi dalla chemioterapia citotossica a favore delle terapie mirate e dei trattamenti immuno-diretti, la gestione proattiva della tossicità continua a rimanere cruciale. Per quanto riguarda i BTKi covalenti, le tossicità cardiache (fibrillazione atriale, ipertensione), il rischio emorragico, le infezioni e gli EA gastrointestinali rimangono preoccupazioni essenziali. Pertanto, la valutazione cardiovascolare basale, un'attenta revisione della terapia anticoagulante o antiaggregante concomitante e un regolare monitoraggio sono consigliati. L'interruzione e la riduzione della dose o il passaggio da ibrutinib, BTKi covalente di

prima generazione, a uno di seconda generazione (acalabrutinib o zanubrutinib) può contribuire a mitigare la maggior parte degli EA, senza compromettere l'efficacia. Il rischio d'infezione giustifica la vaccinazione, la profilassi antivirale, ove appropriato, e la vigilanza di pazienti già esposti a bendamustina o a terapia prolungata con BTKi. I regimi contenenti venetoclax richiedono attenzione al rischio di sviluppo della sindrome da lisi tumorale, in particolare per i pazienti con elevato carico della malattia. La somministrazione di venetoclax richiede l'aumento della dose, il monitoraggio in laboratorio e misure profilattiche. Le terapie a base di lenalidomide richiedono tromboprofilassi e attento monitoraggio per le citopenie e le eruzioni cutanee. La terapia a base di cellule CAR T introduce tossicità acute distinte, notabilmente, la sindrome da rilascio di citochine e la sindrome neurologica associata a cellule effettrici immunitarie, oltre che prolungate citopenie e ipogammaglobulinemia. La gestione di tali EA richiede il coinvolgimento di centri specializzati, punteggi standardizzati, interventi precoci con tocilizumab e/o corticosteroidi e profilassi di infezioni a lungo termine con terapia sostitutiva con immunoglobuline, ove indicato. Per tutti gli scenari di trattamento del MCL, la terapia di supporto, inclusa l'integrazione del fattore di crescita, la profilassi antimicrobica, la vaccinazione e il follow-up strutturato a lungo termine, sono cruciali per ottimizzare gli esiti di trattamento e la qualità di vita per un modello a cronicità crescente.

Conclusioni generali

In sintesi, le strategie basate su BTKi sono diventate la colonna portante nel trattamento di prima linea e degli scenari R/R dell'MCL, in quanto offrono opzioni più efficaci e meno dipendenti dalla chemioterapia per diverse fasce d'età e livelli di fitness. I regimi senza chemioterapia sono sempre più attuabili, in particolare per i pazienti più anziani e in seguito alla progressione dopo terapia di prima linea. Anche per i pazienti con malattia ad alto rischio, le combinazioni basate su BTKi e agenti mirati a vie di segnalazione complementari offrono esiti promettenti. Con il miglioramento degli esiti di sopravvivenza e la disponibilità di più opzioni mirate, senza chemioterapia, la gestione proattiva e meticolosa degli EA correlati al trattamento e delle problematiche relative alla qualità della vita è al centro della somministrazione di trattamenti per il MCL di alta qualità.

Le vostre opinioni

Quali sono le vostre domande e sfide relative all'uso dei BTK covalenti nella gestione dei pazienti con MCL non trattato in precedenza o R/R? Partecipate al nostro sondaggio e lasciateci un commento o una domanda.

Inoltre, con la crescente evoluzione e complessità delle opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da MCL, insieme a quattro miei colleghi esperti provenienti da tutta Europa abbiamo messo a punto uno [Strumento interattivo di supporto decisionale per il MCL](#) che consente di inserire caratteristiche specifiche dei pazienti affetti da MCL e ottenere le nostre raccomandazioni di trattamento per tali combinazioni di caratteristiche, tenendo conto dei risultati attualmente disponibili. Vi invito a visitare il sito e a utilizzare questo strumento per ottenere informazioni approfondite sul trattamento di pazienti affetti dal MCL.