Ottimizzazione del trattamento del linfoma mantellare: Linee guida basate su casi concreti, elaborate da esperti dell'UE

DECERA CLINICAL Education

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 mantellare (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 miniature sulla presentazione PowerPoint che è possibile scaricare **qui** o cliccando su qualsiasi delle miniature sulle slide accanto al commento dell'esperto.

Panoramica sul MCL

MCL: Contesto

Il linfoma mantellare (MCL) è una forma clinicamente eterogenea di linfoma non Hodgkin a cellule B (NHL).[1,2] Può essere indolente, ma può anche essere molto aggressivo e refrattario al trattamento. L'incidenza del linfoma mantellare è pari a circa il 5-7% di tutti i linfomi non Hodgkin (NHL) negli Stati Uniti e in Europa. È meno comune nei paesi asiatici. L'MCL è caratterizzato dalla traslocazione t(11;14), che porta alla sovraespressione della ciclina D1. L'età media alla diagnosi è di circa 70 anni e la maggior parte dei pazienti a cui viene diagnosticato il linfoma mantellare sono maschi, rappresentando circa il 75% dei pazienti affetti dalla malattia. In genere, l'MCL viene diagnosticato in fase avanzata, con coinvolgimento dei siti extranodali quali il midollo osseo, il tratto gastrointestinale e la milza. L'MCL spesso risponde inizialmente alla terapia, ma nella maggior parte dei casi i pazienti presentano diverse recidive. Al momento non è chiaro se un paziente affetto da MCL possa guarire dalla patologia.

MCL: Fattori di rischio

Nei pazienti affetti da MCL, esistono diversi fattori di rischio biologici riconosciuti, fondamentali per le decisioni terapeutiche. Tra i fattori biologici associati a un esito favorevole del trattamento figurano un basso tasso di proliferazione con espressione di Ki-67 ≤10% e la presenza di un cariotipo stabile.3 I pazienti con IGHV ipermutato e negatività al SOX-11 hanno una prognosi migliore. Questi fattori sono associati ai casi più indolenti di MCL.

Un importante fattore di rischio è la presenza di istologia non classica, in particolare i sottotipi blastoidi e pleomorfi. Un elevato tasso di proliferazione con espressione di Ki-67 >30% è anch'esso un fattore prognostico negativo. Tuttavia, il fattore di rischio biologico più importante associato a una prognosi sfavorevole è la presenza di una mutazione del gene *TP53*, che predispone i pazienti a una risposta di breve durata alla chemio-immunoterapia (CIT), il trattamento standard convenzionale per il linfoma mantellare.

Attualmente, la lacuna conoscitiva più importante è capire come trattare i pazienti con linfoma mantellare ad alto rischio, in particolare quelli portatori di una mutazione del gene *TP53* o di una sovraespressione della proteina p53, poiché al momento non esiste una soluzione chiara né un consenso. È importante sottolineare che l'evoluzione di nuovi agenti e approcci ha portato a vantaggi significativi per la chemio-immunoterapia.

Linee guida NCCN: Aggiornamento dell'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.[4] 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 è prevista una terapia sistemica.

Se ciò non fosse possibile, si può effettuare una TAC del collo, del torace e dell'addome. In alcuni casi, come per i pazienti con possibile linfoma mantellare in stadio limitato che potrebbero essere candidati alla sola radioterapia, si raccomandano un'endoscopia, una biopsia del midollo osseo con aspirato e una PET per confermare la presenza di malattia localizzata.

Evoluzione degli standard globali di cura nel linfoma mantellare: Terapia di prima linea

Caso di studio: Trattamento iniziale individualizzato di un paziente affetto da linfoma mantellare che necessita di terapia di prima linea

Per quanto riguarda il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da MCL, inizierò con il caso di un uomo di 70 anni con ipertensione non controllata, fibrillazione atriale e diabete, a cui è stato recentemente diagnosticato un sottotipo classico di MCL. La stadiazione iniziale ha rivelato una malattia in stadio III con coinvolgimento dei linfonodi del collo e dell'addome. Il linfonodo più grande misurava 4 cm. Una biopsia tissutale ha rivelato un punteggio Ki-67 del 40%. L'analisi genetica ha dimostrato che la malattia era negativa per la mutazione del gene *TP53*.

Considerate l'età e le condizioni fisiche del paziente, quest'ultimo non è un candidato ideale per un regime chemioterapico aggressivo o intensivo a base di citarabina ad alto dosaggio come terapia di prima linea. Per lui sarebbe più indicato un regime chemioterapico meno intensivo, come BR o bortezomib/rituximab più ciclofosfamide/doxorubicina/prednisone (VR-CAP). Tuttavia, a causa delle comorbilità preesistenti del paziente, un regime terapeutico a base di BR rappresenta la mia opzione terapeutica preferita.

Decera Clinical Education ha sviluppato uno strumento interattivo di supporto alle decisioni, disponibile **qui**, che consente di accedere alle raccomandazioni di trattamento di prima linea formulate da 5 esperti europei per pazienti con linfoma mantellare di nuova diagnosi, sulla base di molteplici caratteristiche della malattia, tra cui la presenza o l'assenza di fattori di rischio elevato e/o comorbilità, l'età alla diagnosi e il livello di fitness.

Linee guida per la rete MCL EHA-UE: MCL non trattato

Ora esaminerò le linee guida per il trattamento di prima linea nell'Unione Europea.

Di recente, le linee guida per i pazienti affetti da MCL sono state aggiornate dall'Associazione Europea di Ematologia (EHA) e dalla Rete Europea per l'MCL.[5] Per i pazienti con diagnosi recente di MCL asintomatico con caratteristiche cliniche e biologiche indolenti, la raccomandazione è di adottare un approccio di osservazione e attesa. Per i pazienti affetti da MCL in stadio limitato (stadio I), si raccomanda il monitoraggio, la radioterapia localizzata e/o un trattamento sistemico. Nei casi di MCL in stadio limitato con fattori di rischio, si raccomanda di trattare il paziente come se fosse affetto da una malattia in stadio avanzato.

Se al paziente viene diagnosticato un MCL sintomatico, che rappresenta la forma più comune della malattia, il trattamento deve essere basato sull'età del paziente e sul suo livello di fitness. Le opzioni terapeutiche per i pazienti più giovani e fit a cui è stato recentemente diagnosticato un MCL dipendono dalla disponibilità di inibitori covalenti della BTK nel contesto terapeutico di prima linea. Il trattamento in questo contesto prevede l'utilizzo di una terapia di base (CIT), con o senza un inibitore covalente della BTK approvato dall'EMA. A partire da maggio 2026, nell'Unione Europea, ibrutinib è approvato dall'EMA per i pazienti più giovani e fit in questo contesto. La scelta dei regimi terapeutici di base della

CIT comprende R-CHOP, R-DHAP e rituximab più desametasone/citarabina/oxaliplatino, con o senza trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), seguito da terapia di mantenimento.

Per i pazienti anziani o unfit affetti da MCL sintomatico, le raccomandazioni terapeutiche prevedono la CIT, con o senza un inibitore covalente di BTK approvato dall'EMA, seguiti da una terapia di mantenimento. In questo contesto, i potenziali regimi di CIT includono BR, VR-CAP, rituximab più bendamustina/citarabina (R-BAC) e R-CHOP. Per i pazienti anziani o unfit, la combinazione di un inibitore covalente di BTK con rituximab non è ancora approvata dall'EMA come terapia iniziale.

Per quanto riguarda i pazienti più giovani con diagnosi recente di MCL, permangono numerose esigenze cliniche insoddisfatte, soprattutto quando il trattamento coinvolge pazienti con malattia ad alto rischio biologico, tra cui la malattia con istologia blastoide, elevato tasso di proliferazione e, soprattutto, malattia con mutazione del gene *TP53*. Per questi pazienti, non c'è consenso su quale debba essere l'approccio terapeutico migliore. Fortunatamente, sono in fase di sviluppo diverse nuove classi di farmaci e combinazioni di trattamenti per i pazienti che rientrano in questa categoria ad alto rischio. Tra i nuovi agenti emergenti figurano le terapie con cellule CAR-T, le strategie basate sugli inibitori di BTK, gli anticorpi bispecifici e gli inibitori di BCL2.

Di seguito illustrerò in modo più dettagliato i dati disponibili che aiutano a orientare le decisioni terapeutiche per i pazienti a cui è stato recentemente diagnosticato un MCL.

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

Gli inibitori covalenti di BTK sono molto importanti nel trattamento del linfoma mantellare. Ibrutinib è un inibitore covalente di BTK, il primo della sua classe, che ha rivoluzionato il trattamento delle neoplasie ematologiche. TRIANGLE è un importante studio randomizzato di fase III a tre bracci che ha valutato il regime alternato R-CHOP/R-DHAP con o senza ibrutinib.[3] Lo studio è stato condotto dalla Rete europea per il linfoma mantellare (European MCL Network). Erano presenti 2 bracci di trattamento che includevano ibrutinib; i pazienti di uno di questi bracci sono stati sottoposti ad ASCT (Braccio A + I), mentre i pazienti dell'altro braccio che includeva ibrutinib non sono stati sottoposti ad ASCT (Braccio I). 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 può essere somministrata, secondo le linee guida nazionali, a tutti i pazienti che rispondono al trattamento, indipendentemente dal braccio di trattamento assegnato. Nello studio sono stati arruolati 870 pazienti di età pari o inferiore a 65 anni affetti da MCL in 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 sopravvivenza senza fallimento (FFS), mentre gli endpoint secondari includevano i tassi di risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza.

TRIANGLE: FFS e OS a 4 anni

Dopo un follow-up mediano di 55 mesi, lo studio TRIANGLE ha dimostrato la superiorità della CIT associata a ibrutinib seguita da ASCT (Braccio A + I) rispetto alla CIT standard da sola (senza ibrutinib) seguita da ASCT (Braccio A) per quanto riguarda i tassi di FFS a 4 anni (rispettivamente 82% contro 70%; HR: 0,64; *P* = 0,0026) e i tassi di OS a 4 anni (88% vs 81%, rispettivamente; HR: 0,587; *P* = 0,0036). I tassi FFS a 4 anni hanno dimostrato che il braccio A + I non era superiore al braccio I in cui i pazienti hanno ricevuto CIT più ibrutinib senza ASCT (82% vs 81%; HR: 0,83; P = 0,21). Inoltre, dopo un follow-up mediano di 55 mesi, 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%). Questi risultati confermano la superiorità dell'aggiunta di ibrutinib alla CIT senza ASCT (Braccio I) rispetto al trattamento contenente ASCT senza ibrutinib (Braccio A) sia per quanto riguarda la FFS che la OS.

È importante sottolineare che la mancanza di differenze nella OS tra il Braccio I e il Braccio A + I indica che l'ASCT non è più necessario per i pazienti più giovani (di età pari o inferiore a 65 anni) con MCL se ibrutinib, un inibitore covalente di BTK, viene aggiunto nella fase di induzione e la terapia

di mantenimento include rituximab e 2 anni di ibrutinib. Pertanto, il Braccio I rappresenta l'attuale standard di cura per i pazienti più giovani affetti da MCL.

Nella mia pratica clinica, prenderei in considerazione l'utilizzo di questo regime terapeutico per pazienti più giovani e fit, con MCL non precedentemente trattato, fino a circa 70 anni di età.

ECHO: BR con o senza acalabrutinib per l'MCL non precedentemente trattato

È importante sottolineare che gli inibitori covalenti di BTK di seconda generazione, acalabrutinib e zanubrutinib, sono più selettivi per la BTK rispetto a ibrutinib, un inibitore covalente di BTK di prima generazione. Un altro importante studio randomizzato per il trattamento di prima linea dei pazienti con MCL è lo studio di fase III ECHO (NCT02972840). Rispetto allo studio TRIANGLE, lo studio ECHO ha confrontato acalabrutinib più BR con placebo più BR in una popolazione di pazienti più anziani affetti da MCL. Nello studio ECHO, 635 pazienti di età pari o superiore a 65 anni con MCL non precedentemente trattato e non idonei all'ASCT sono stati assegnati in modo casuale a ricevere il trattamento.[7] Acalabrutinib o placebo sono stati somministrati fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. In entrambi i gruppi, rituximab di mantenimento è stato somministrato per 2 anni ai pazienti che avevano ottenuto una risposta completa (CR)/risposta parziale (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 il tasso di risposta obiettiva (ORR), OS e sicurezza.

ECHO: PFS e OS

Lo studio ECHO ha dimostrato un chiaro vantaggio in termini di PFS con l'aggiunta di acalabrutinib a BR. Dopo un follow-up mediano di 60,8 mesi, la PFS mediana nel braccio acalabrutinib più BR è stata di 72,5 mesi rispetto a 47,8 mesi nel braccio placebo più BR (HR: 0,68; IC 95%: 0,53-0,87; P = 0,0022). Tra i 100 pazienti con progressione della malattia nel gruppo trattato con placebo più BR, il 79% ha successivamente ricevuto un inibitore di BTK.

Al momento dell'analisi dei dati, i dati 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: 0,87; IC AL 95%: 0,67-1,13).

ENRICH: Ibrutinib + Rituximab vs immunochemioterapia per pazienti anziani con MCL non trattato in precedenza

ENRICH è un altro importante studio clinico per una popolazione di pazienti anziani. 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.[8] 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. Complessivamente, 397 pazienti sono stati arruolati nello studio ENRICH.

L'endpoint primario era la PFS, mentre gli endpoint secondari includevano la OS e la sicurezza. È importante sottolineare che ENRICH è il primo studio a mettere in discussione l'uso di una CIT aggressiva per i 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 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'immuno-chemioterapia R-CHOP o BR

È interessante notare che il beneficio in termini di PFS con l'aggiunta di ibrutinib dipendeva fortemente dalla scelta della CIT. La PFS a 5 anni tra i pazienti trattati nel braccio ibrutinib più rituximab è stata del 52,4% rispetto al 19,2% di coloro che hanno ricevuto R-CHOP (HR: 0,37; IC 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 95%: 0,66-1,25). 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 definitiva, R-CHOP è un'opzione terapeutica inferiore e da evitare nei pazienti anziani affetti da linfoma mantellare rispetto a ibrutinib più rituximab o BR.

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

È importante notare che lo studio randomizzato di fase III MANGROVE, tuttora in corso, sta confrontando l'efficacia e la sicurezza di un altro inibitore covalente di BTK, zanubrutinib, in combinazione con rituximab rispetto a BR in pazienti di età pari o superiore a 60 anni ma inferiore a 70 anni affetti da MCL (NCT04002297). I pazienti devono presentare comorbilità preesistenti che precludono l'ASCT.[9] In totale, 510 pazienti sono stati arruolati in questo studio. 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. I risultati di questa sperimentazione sono attesi con impazienza.

Altre combinazioni sperimentali nel linfoma mantellare non trattato

I primi risultati dello studio di fase II TrAVeRse, che ha valutato la combinazione di acalabrutinib con venetoclax e rituximab in pazienti con MCL non precedentemente trattato, hanno mostrato un'attività incoraggiante e un profilo di sicurezza gestibile (NCT05951959).[10] L'alternanza di BR e rituximab/citarabina ad alte dosi è un regime terapeutico sviluppato in collaborazione tra il Dana-Farber Cancer Institute e la Washington University di St. Louis come terapia di induzione prima dell'ASCT per pazienti con MCL idonei al trapianto. Questo regime ha portato ad alti tassi di risposta e remissioni durature (NCT01661881, NCT02728531).[11] Lo studio MAVO di fase I/II a braccio singolo, tuttora in corso, sta valutando l'efficacia e la sicurezza di acalabrutinib più venetoclax e obinutuzumab per pazienti con MCL non trattato o recidivante/refrattario (R/R) (NCT04855695). I primi risultati di questo studio hanno dimostrato che il regime è ben tollerato ed efficace nei pazienti con MCL R/R, MCL non precedentemente trattato e in quelli con malattia con mutazione *TP53* positiva.[12] Inoltre, lo studio a braccio singolo OAsis ha esaminato ibrutinib in combinazione con venetoclax e obinutuzumab in pazienti con MCL, e la combinazione è risultata ben tollerata, producendo alti tassi di risposta tra i pazienti con MCL non precedentemente trattato e R/R.[13] Infine, lo studio di fase II BOVen sta valutando zanubrutinib più venetoclax e obinutuzumab in pazienti con MCL non precedentemente trattato. Tra i 25 pazienti con MCL non trattato e mutazione del gene *TP53*, il miglior tasso di risposta complessiva è stato del 96%, inclusa una remissione completa (CR) 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%.[14]

Principali eventi avversi associati agli inibitori covalenti di BTK

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

Sebbene ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib agiscano selettivamente su BTK, esercitano anche effetti fuori bersaglio che spiegano alcuni degli eventi avversi (AE) osservati con il loro utilizzo.[15] Un evento avverso comune è l'eruzione cutanea, che rappresenta un effetto fuori bersaglio sull'EGFR, un recettore tirosin-chinasi. Un altro effetto fuori bersaglio sull'EGFR è la diarrea. È importante sottolineare che gli effetti fuori bersaglio su almeno 3 tirosin chinasi (EGFR, ERBB4 e BMX) portano a tossicità cardiaca, la più comune delle quali è la fibrillazione atriale. L'ipertensione e le aritmie ventricolari sono altri eventi avversi cardiaci associati ad alcuni inibitori di BTK.

L'ITK è una specifica proteina tirosin-chinasi per le cellule T, 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. Prendere di mira la BTK può anche portare all'inibizione dell'enzima TEC, coinvolto nell'attivazione piastrinica. Questo spiega la disfunzione piastrinica, l'ecchimosi 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.

Un evento avverso grave associato agli inibitori covalenti di BTK è la tossicità cardiaca.[16-18] La tossicità cardiaca più comunemente osservata è la fibrillazione atriale; è riportata più frequentemente con ibrutinib, con un'incidenza 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.

L'ipertensione è un altro effetto avverso cardiaco comune con ibrutinib, ma sembra essere meno frequente con acalabrutinib. È importante monitorare i pazienti per individuare eventuali casi di ipertensione indotta dagli inibitori di BTK, che potrebbero richiedere un trattamento con farmaci antipertensivi.

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 la gestione degli eventi avversi degli inibitori di BTK

Esistono alcuni eventi avversi specifici associati all'uso di inibitori covalenti di BTK che richiedono particolari considerazioni.[19-21] Ad esempio, alcuni pazienti possono manifestare linfocitosi, un aumento della conta linfocitaria, che di solito si verifica precocemente dopo l'inizio del trattamento ma in genere si risolve entro 2 mesi.

Il mal di testa è un altro evento avverso associato agli inibitori covalenti di BTK, ed è più frequente con 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, il problema può essere tenuto sotto controllo con paracetamolo e caffè, tè o integratori di caffeina. L'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei dovrebbe essere evitato a causa di un aumentato rischio di sanguinamento e disfunzione piastrinica.

Come già affermato, 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. Le eruzioni cutanee possono essere gestite con antistaminici o corticosteroidi topici, unitamente all'interruzione o alla riduzione del dosaggio.

Nei pazienti con MCL possono comparire tumori maligni secondari. Non è chiaro se ciò sia correlato all'uso di inibitori covalenti di BTK o a trattamenti precedenti. Il cancro della pelle non è raro nei pazienti affetti da MCL in trattamento con inibitori di BTK. Ai pazienti in trattamento con un inibitore covalente di BTK si consiglia di proteggersi dall'esposizione solare e di sottoporsi a regolari screening oncologici.

Caso di studio (continuazione): Trattamento iniziale individualizzato per un paziente settantenne affetto da MCL che necessita di terapia di prima linea

Torniamo al caso del paziente settantenne unfit, con una diagnosi recente di MCL classico. La mia scelta terapeutica è BR in combinazione con acalabrutinib, sulla base dei risultati degli studi TRIANGLE, ECHO ed ENRICH.[3,7,8] Il paziente ha più di 65 anni ed è unfit a causa di molteplici comorbilità. È improbabile che tolleri le antracicline, il che rende regimi terapeutici come VR-CAP, R-CHOP o R-CHOP alternato a R-DHAP troppo aggressivi da tollerare. L'unico schema chemioterapico di base che prenderei in considerazione per questo paziente con MCL di recente diagnosi è BR. Tuttavia, le evidenze dimostrano che l'aggiunta di un inibitore covalente di BTK a BR migliorerà significativamente i risultati del trattamento.[3,7,8]

Poiché il paziente presenta ipertensione preesistente e fibrillazione atriale, la scelta dell'inibitore covalente di BTK riveste particolare importanza. Per questo paziente, il mio inibitore covalente di BTK preferito è acalabrutinib. Nella mia esperienza clinica, acalabrutinib presenta un profilo di sicurezza più favorevole se utilizzato in combinazione con BR per i pazienti unfit e con comorbilità cardiache. Attualmente zanubrutinib non è approvato dall'EMA per il trattamento dell'MCL nell'Unione Europea. Poiché l'EMA ha recentemente approvato il regime ECHO di acalabrutinib in combinazione con BR per gli adulti con MCL non precedentemente trattato, acalabrutinib più BR è la mia opzione terapeutica preferita per questo paziente.[22]

Occorre valutare attentamente la presenza o l'assenza di fattori di rischio biologici; la presenza di un maggior numero di fattori di rischio giustifica una valutazione più approfondita dell'aggiunta di un inibitore covalente di BTK alla CIT.

Di seguito, esaminerò le evidenze disponibili che orientano il trattamento personalizzato dei pazienti con MCL R/R nell'Unione Europea.

Evoluzione degli standard globali di cura nel linfoma mantellare: MCL recidivante/refrattario

Linee guida per la rete MCL EHA-UE: MCL R/R

Un fattore di grande importanza da considerare nel prendere decisioni terapeutiche nel contesto dell'MCL R/R è se la malattia del paziente sia stata precedentemente trattata con un inibitore di BTK.[5] Per i pazienti che hanno ricevuto solo chemioterapia come terapia di prima linea senza alcuna precedente esposizione a un inibitore covalente di BTK, l'opzione standard di seconda linea è un inibitore covalente di BTK. La scelta dell'inibitore covalente di BTK dipenderà dalla disponibilità nella regione geografica in cui il paziente intende sottoporsi al trattamento. I pazienti più giovani e fit affetti da MCL R/R che hanno ricevuto solo CIT come terapia di prima linea dovrebbero essere presi in considerazione per un trattamento con un inibitore covalente di BTK con o senza venetoclax, un inibitore di BCL2, in seconda linea.

In caso di progressione della malattia durante la monoterapia con un inibitore covalente di BTK di seconda linea o in combinazione con venetoclax, le opzioni terapeutiche raccomandate per la linea successiva comprendono la terapia con cellule CAR-T, l'inibitore non covalente di BTK pirtobrutinib e lenalidomide con o senza rituximab.

È importante sottolineare che Decera Clinical Education ha sviluppato uno strumento interattivo di supporto alle decisioni, disponibile **qui**, che consente di accedere alle raccomandazioni di 5 esperti europei per i pazienti con linfoma mantellare recidivante/refrattario, basate su molteplici caratteristiche della malattia, tra cui la presenza o l'assenza di fattori di rischio elevato e/o comorbilità, l'età alla diagnosi e il livello di fitness. Lo strumento è accessibile a tutti e consente a tutti gli utenti di provare diversi scenari di applicazione.

SYMPATICO: Ibrutinib + Venetoclax nel sottogruppo di pazienti con MCL R/R non precedentemente trattato e con mutazione del gene *TP53*.

Di seguito, esaminerò brevemente l'efficacia della combinazione di un inibitore covalente di BTK con

venetoclax per i pazienti con MCL R/R.

SYMPATICO è uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che ha valutato l'efficacia di ibrutinib in combinazione con venetoclax in pazienti affetti da MCL.[23] La parte randomizzata dello studio ha incluso 267 pazienti che avevano ricevuto da 1 a 5 linee di terapia precedenti. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere ibrutinib più placebo oppure ibrutinib più venetoclax. Tutti i pazienti hanno ricevuto ibrutinib fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Circa il 40% di questi pazienti presentava una malattia con una mutazione del gene *TP53*.

L'endpoint primario era la PFS valutata dallo sperimentatore nella popolazione intention-to-treat, mentre gli endpoint secondari chiave includevano la OS, la risposta e la sicurezza.

SYMPATICO: Efficacia nell'MCL R/R

Dopo un follow-up mediano di 51,2 mesi, i risultati dei pazienti con MCL R/R nello studio randomizzato SYMPATICO hanno dimostrato che ibrutinib in combinazione con venetoclax ha prolungato significativamente la PFS mediana di circa 10 mesi rispetto a ibrutinib più placebo nei pazienti con MCL R/R (31,9 vs 22,1 mesi; HR: 0,65; IC 95%: 0,47-0,88; P = 0,0052). Il beneficio in termini di PFS è risultato generalmente coerente nei sottogruppi predefiniti, inclusi i pazienti con e senza mutazioni del gene TP53. Inoltre, i tassi di risposta completa (CR) sono risultati superiori con l'aggiunta di venetoclax rispetto al solo ibrutinib (54% vs 32%; P = 0,0004). Tuttavia, non vi è stata alcuna differenza significativa nella OS mediana tra i bracci (44,9 vs 38,6 mesi; HR: 0,85; IC 95%: 0,61-1,19; P = 0,35).

Linee guida per la rete MCL EHA-UE: MCL R/R

Per quanto riguarda i pazienti con MCL che presentano progressione della malattia dopo il trattamento di prima linea a base di inibitori covalenti di BTK, sono disponibili diverse opzioni in base all'età del paziente, al suo stato di fitness, alle condizioni mediche preesistenti e al trattamento in corso al momento della recidiva o al tempo trascorso dal completamento della terapia di ultima linea.[5] Per questi pazienti, le opzioni di trattamento di seconda linea da considerare includono la terapia con cellule CAR-T, pirtobrutinib e la CIT.

Per i pazienti che hanno ricevuto un inibitore covalente di BTK a tempo limitato in prima linea, come quelli del Braccio I o del Braccio A + I dello studio TRIANGLE, in cui hanno ricevuto 2 anni di mantenimento con ibrutinib, il trattamento con un inibitore covalente di BTK da solo o in combinazione con venetoclax rappresenta un'opzione. Pertanto, se il paziente ha avuto una ricaduta dopo l'interruzione dell'inibitore covalente di BTK precedentemente utilizzato, può essere sottoposto nuovamente al trattamento con lo stesso inibitore covalente di BTK o con un inibitore diverso.

In questo contesto, è importante notare che il trapianto allogenico di cellule staminali può essere preso in considerazione per i pazienti più giovani e fit affetti da MCL R/R, per i quali la terapia con cellule CAR-T non è disponibile o ha fallito.

ZUMA-2: Brexucabtagene Autoleucel nell'MCL

Nell'Unione Europea sono disponibili due terapie con cellule CAR-T per i pazienti affetti da MCL: brexucabtagene autoleucel e lisocabtagene maraleucel.[24-27] Entrambe queste terapie sono dirette contro il CD19. L'approvazione da parte dell'EMA di brexucabtagene autoleucel nel linfoma mantellare si è basata sui risultati dello studio globale multicentrico di fase II ZUMA-2.[25] Pazienti con MCL R/R e almeno una lesione misurabile che avevano ricevuto da 1 a 5 terapie precedenti sono stati arruolati nello studio ZUMA-2.[28,29]

Nelle coorti 1 e 2, i pazienti dovevano aver precedentemente ricevuto una chemioterapia a base di antracicline o bendamustina, un anticorpo monoclonale anti-CD20 e un inibitore covalente della BTK (ibrutinib o acalabrutinib) (NCT02601313). Nella coorte 3 non era consentita alcuna precedente esposizione a un inibitore di BTK (NCT04880434). 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. I pazienti hanno ricevuto 2 x 10^6 cellule CAR-T/kg, 0,5 x 10^6 cellule CAR-T/kg e 2 x 10^6 cellule CAR-T/kg il Giorno 0 rispettivamente nella coorte 1, nella coorte 2 e nella coorte 3 (NCT02601313, NCT04880434).

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: Risultati clinici - Coorti 1 e 2 (dopo un precedente trattamento con BTKi)

Nella coorte di pazienti con MCL R/R precedentemente esposti a un inibitore di BTK (coorti 1 e 2), il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato notevole, pari al 93%.[28,30] Nella coorte 1, il tasso di risposta completa (CR) era del 67% e il tasso di risposta parziale (PR) era del 27% al momento dell'analisi primaria, dopo un follow-up mediano di 7 mesi. Nella coorte 2, il tasso di CR è stato del 64% e il tasso di PR del 29% dopo un follow-up mediano di 67,8 mesi. Dopo un periodo di follow-up prolungato (67,8 mesi), la durata mediana della risposta è stata di 36,5 mesi nella coorte 1 rispetto a 57,5 mesi nella coorte 2 tra i partecipanti allo studio. Nei gruppi 1 e 2, la PFS mediana è stata superiore a 2 anni. In entrambe le coorti, l'incidenza a cinque anni della mortalità cumulativa correlata alla recidiva tra i pazienti che hanno risposto al trattamento è stata del 40%, mentre l'incidenza a cinque anni della mortalità cumulativa non correlata alla recidiva tra i pazienti che hanno risposto al trattamento è stata del 22%.

ZUMA-2 : OS

È importante sottolineare che l'infusione di brexucabtagene autoleucel è stata approvata dall'EMA per l'uso alla dose di 2 x 10^6 cellule CAR-T/kg, la dose studiata nelle coorti 1 e 3.[28,30,31] Dopo un follow-up mediano di 67,8 mesi nella coorte 1, la sopravvivenza globale mediana in tutti i pazienti trattati (n = 68) è stata di 46,6 mesi.[30] Tra i 46 pazienti che hanno raggiunto una CR, la sopravvivenza globale mediana è stata di 60,2 mesi. Tra i 16 pazienti che hanno ottenuto una PR, la OS è risultata pessima, pari a 16,3 mesi.

ZUMA-2: ORR e ORR nei sottogruppi chiave - Coorte 3 (senza precedente trattamento con BTKi)

Nella coorte di pazienti con MCL R/R che non avevano avuto una precedente esposizione a un inibitore di BTK (coorte 3), l'ORR è stato incredibilmente alto, pari al 91%, incluso un tasso di CR del 73% e un tasso di PR del 17%.31 Tutti i 15 pazienti (100%) con malattia portatori di una mutazione TP53 hanno risposto a brexucabtagene autoleucel. Tra i 18 pazienti con un punteggio Ki-67 ≥50%, 17 (94%) hanno ottenuto una risposta. Analogamente, l'ORR era elevato tra i pazienti con un punteggio dell'Indice prognostico internazionale (IPI) per l'MCL a rischio intermedio o elevato (89%) e tra coloro che erano stati precedentemente trattati con bendamustina (83%).

Nel complesso, i risultati clinici dello studio ZUMA-2 dimostrano chiaramente che brexucabtagene autoleucel è molto efficace nei pazienti con MCL R/R, indipendentemente dalla precedente esposizione a un inibitore di BTK.

TRANSCEND-MCL: Lisocabtagene Maraleucel nell'MCL (coorte MCL di TRANSCEND NHL 001)

Lisocabtagene maraleucel è l'altro prodotto a base di cellule CAR-T approvato dall'EMA per il trattamento dell'MCL sulla base dei risultati dello studio di fase I TRANSCEND NHL 001, che ha valutato la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di lisocabtagene maraleucel in pazienti affetti da NHL a cellule B recidivante/refrattario (NCT02631044). Lo studio ha incluso pazienti affetti da MCL R/R, linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma follicolare e linfoma primario mediastinico a cellule B. TRANSCEND-MCL si concentra sul gruppo di pazienti con MCL R/R che avevano ricevuto ≥2 linee di terapia precedenti, tra cui un inibitore di BTK, un agente alchilante e un anticorpo anti-CD20 (N = 44).[32]

I pazienti sono stati sottoposti a leucaferesi e, durante la produzione di lisocabtagene maraleucel, è stata consentita una terapia ponte per il controllo della malattia. La riconferma della malattia positiva alla PET da parte dello sperimentatore era un requisito indispensabile prima del trattamento di linfodeplezione con fludarabina e ciclofosfamide della durata di 3 giorni. L'infusione di lisocabtagene maraleucel è stata effettuata 2-7 giorni dopo la linfodeplezione a 2 diversi livelli di dosaggio: 50 x 10^6 cellule CAR-T (livello di dosaggio 1) o 100 x 10^6 cellule CAR-T (livello di dosaggio 2).

Gli endpoint primari erano gli eventi avversi correlati al trattamento, le tossicità dose-limitanti e il tasso

di risposta obiettiva (ORR).

TRANSCEND-MCL: Efficacia

Tra i pazienti affetti da MCL R/R, l'ORR è stato dell'86,5% nel set di analisi primario (n = 74), con un tasso di CR del 74,3%. Nel set di efficacia (n = 83), l'ORR è stato dell'83,1%, incluso un tasso di CR del 72,3%. La PFS mediana è stata di 15,3 mesi e la OS mediana di 18,2 mesi. A differenza di quanto si osserva normalmente nel linfoma diffuso a grandi cellule B, nello studio TRANSCEND-MCL non si è riscontrato un chiaro plateau nella curva PFS; non è chiaro se lisocabtagene maraleucel possa avere un effetto terapeutico nell'MCL.

ZUMA-2 e TRANSCEND-MCL: Sicurezza

In termini di sicurezza, gli eventi avversi di particolare interesse associati a brexucabtagene autoleucel e lisocabtagene maraleucel includono la sindrome da rilascio di citochine (CRS), eventi neurologici, sindrome neurotossica associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS), citopenie e infezioni.[28,30,31] La maggior parte dei casi di questi eventi avversi era di basso grado. La CRS e l'ICANS possono essere adeguatamente attenuate e gestite con l'uso di tocilizumab e/o corticosteroidi. Una chiara differenza tra questi due prodotti a base di cellule CAR-T è la minore frequenza di ICANS di grado 3/4 con lisocabtagene maraleucel.

BRUIN (Popolazione MCL): Risposte ed eventi avversi nell'MCL R/R

Nell'Unione Europea, l'approvazione di pirtobrutinib da parte dell'EMA per l'MCL si è basata sui risultati dello studio di fase I/II a braccio singolo BRUIN, che ha valutato la monoterapia con pirtobrutinib in pazienti adulti con MCL dopo precedente esposizione a ≥2 linee di terapia, incluso un inibitore covalente di BTK (NCT03740529).[33] Gli endpoint primari per la parte di fase I dello studio BRUIN erano la dose massima tollerata e la dose raccomandata per la fase II, mentre per la parte di fase II l'endpoint primario era l'ORR. Gli endpoint secondari includevano sicurezza, farmacocinetica, risposta e sopravvivenza.

La maggior parte dei pazienti con MCL R/R ha ottenuto una regressione tumorale con pirtobrutinib.[21,34] L'ORR tra i 19 pazienti che erano stati precedentemente sottoposti a trapianto di cellule staminali era pari a circa il 60%, mentre tra i 4 pazienti che avevano precedentemente ricevuto una terapia con cellule CAR-T, l'ORR era 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'81,0% (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%).

Nei pazienti precedentemente esposti a un inibitore covalente di BTK, non si è verificata alcuna recidiva di disturbi cardiaci nel 75% dei casi e nessuna recidiva di fibrillazione atriale nel 93%.34 Da notare che la maggior parte degli eventi avversi erano di basso grado. Nel complesso, pirtobrutinib si è rivelato sicuro e ben tollerato nei pazienti con precedente intolleranza agli inibitori di BTK.

BGB-11417-201: Monoterapia con sonrotoclax nell'MCL R/R

Un altro nuovo agente terapeutico nel panorama dei trattamenti per i pazienti con MCL R/R è sonrotoclax, un inibitore di BCL2 di nuova generazione, altamente selettivo e biodisponibile per via orale. Sonrotoclax è stato valutato nello studio di fase I/II a braccio singolo BGB-11417-201 condotto su pazienti affetti da MCL R/R, che includeva una terapia a base di anti-CD20 e ≥1 inibitore di BTK covalente o non covalente (NCT05471843). L'analisi preliminare dei dati di questo studio ha dimostrato una ORR del 53,4% secondo l'IRC, incluso un tasso di CR del 15%.[35] La durata mediana della risposta è stata di 15,8 mesi, la PFS mediana di 6,5 mesi e la OS mediana non è stata ancora raggiunta.

Gli eventi avversi insorti durante il trattamento includevano neutropenia di grado ≥3, riportata in circa il 20% dei pazienti. Eventi avversi gravi insorti durante il trattamento sono stati segnalati nel 36,5% dei pazienti, tra cui la polmonite (7%). L'incidenza della sindrome da lisi tumorale clinica è stata dell'1,7% e quella della sindrome da lisi tumorale di laboratorio del 5,2%. Sono stati segnalati eventi avversi insorti

durante il trattamento che hanno comportato l'interruzione della terapia nel 13,9% dei casi, mentre tali eventi hanno causato il decesso nel 13,0% dei pazienti.

Sulla base di questi risultati, il 13 maggio 2026 la FDA ha concesso l'approvazione accelerata a sonrotoclax per i pazienti adulti con MCL R/R dopo ≥2 linee di terapia sistemica, incluso un inibitore di BTK.[36] Nell'Unione Europea, tuttavia, sonrotoclax non ha ancora ricevuto l'approvazione dell'EMA per l'uso in pazienti con MCL.

È interessante notare che lo studio randomizzato di fase III CELESTIAL-RRMCL sta valutando l'efficacia e la sicurezza di sonrotoclax in combinazione con zanubrutinib rispetto a placebo più zanubrutinib per pazienti con MCL R/R (NCT06742996).

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 nel trattamento dell'MCL. Tutti e 3 gli anticorpi bispecifici si legano al CD20 e al CD3 sulle cellule T.[37]

Surovatamig (AZD0486) è un altro anticorpo bispecifico attualmente in fase di sperimentazione clinica per il trattamento dell'MCL.[38] A differenza di mosunetuzumab, glofitamab ed epcoritamab, surovatamig si lega al CD19 e al CD3 presenti sulle cellule T. Tra questi 4 anticorpi bispecifici, glofitamab è quello più avanzato nello sviluppo clinico per l'MCL. Un fattore distintivo importante è che glofitamab ha una configurazione di legame alle cellule T tumorali di 2:1, mentre mosunetuzumab, epcoritamab e surovatamig hanno una configurazione di legame di 1:1.

NP30179: Studio di fase I/II sulla monoterapia con glofitamab + pretrattamento con obinutuzumab nel linfoma mantellare recidivante/refrattario

Lo studio di fase I/II NP30179 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di dosi crescenti di glofitamab come agente singolo dopo un pretrattamento a dose singola fissa di obinutuzumab in pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B recidivante/refrattario (NCT03075696).[39] La somministrazione di glofitamab a dosi crescenti è stata effettuata una volta al giorno il Giorno 8 (2,5 mg) e il Giorno 15 (10 mg) del ciclo 1, con una dose target di 16 o 30 mg ogni 3 settimane a partire dal Giorno 1 del ciclo 2, per un totale di 12 cicli. Il numero mediano di terapie precedenti era 2 (intervallo: 1-5). Tra i 60 pazienti valutabili, l'ORR è stato dell'85,0%, compreso un tasso di CR del 78,3%. Tra i pazienti senza precedente esposizione a un inibitore di BTK, il tasso di ORR è stato del 74,2%, incluso un tasso di CR del 71,0%. Dopo la somministrazione di glofitamab, la sindrome da rilascio di citochine (CRS) è stata segnalata nel 70% dei pazienti, e nella maggior parte dei casi era di grado 1/2 (70%). Le ICAN di grado 1/2 si sono verificate nell'11,7% dei pazienti, senza che siano stati segnalati casi di ICAN di grado 3/4.

A maggio 2026, glofitamab non è approvato per il trattamento del MCL né dall'EMA né dalla FDA. Tuttavia, lo studio randomizzato di fase III GLOBRYTE sta valutando la monoterapia con glofitamab rispetto alla scelta dello sperimentatore tra BR o rituximab più lenalidomide per pazienti con MCL R/R che hanno ricevuto almeno una linea di terapia sistemica precedente, incluso un inibitore di BTK e un'ulteriore terapia sistemica (NCT06084936).

Altri importanti studi in corso sugli anticorpi bispecifici nel linfoma mantellare

Sono in corso diverse sperimentazioni cliniche di fase iniziale su approcci terapeutici basati su glofitamab per il linfoma mantellare. Ad esempio, è in corso uno studio di fase II a braccio singolo che sta valutando glofitamab in combinazione con lenalidomide nell'MCL R/R ad alto rischio (NCT07460362). Lo studio di fase II GOLD sta valutando glofitamab per i pazienti affetti da MCL che non hanno risposto adeguatamente al trattamento o hanno avuto una recidiva dopo aver ricevuto la terapia con cellule CAR-T (NCT07453095). Uno studio di fase II sta valutando glofitamab in combinazione con pirtobrutinib e obinutuzumab nell'MCL R/R (NCT06252675). Un altro studio di fase II (GOlDiLOX) sta valutando glofitamab più pirtobrutinib in pazienti con MCL R/R dopo precedente esposizione a un inibitore di BTK (NCT05833763). Inoltre, lo studio di fase II GLOASIS sta valutando

glofitamab più venetoclax con o senza zanubrutinib per pazienti con MCL ad alto rischio di nuova diagnosi o recidivante/refrattario (NCT06558604).

Uno studio di fase I/II sta valutando l'efficacia e la sicurezza di mosunetuzumab in combinazione con il coniugato anticorpo-farmaco polatuzumab vedotin per pazienti affetti da linfoma non Hodgkin a cellule B (NCT03671018). Epcoritamab è attualmente oggetto di uno studio di fase I/II in combinazione con agenti antineoplastici nel linfoma non Hodgkin (NCT05283720). Infine, uno studio di fase I/II sta valutando surovatamig da solo o in combinazione con altri agenti antitumorali per pazienti affetti da neoplasie a cellule B mature (NCT06564038).

Conclusioni generali, prospettive future e riflessioni personali

Novità sull'MCL nel 2026: Prospettiva europea

Nel contesto terapeutico di prima linea, il regime ECHO a base di acalabrutinib più BR e il regime TRIANGLE a base di ibrutinib più R-CHOP/R-DHAP in alternanza, con o senza ASCT, sono ora approvati dall'EMA per i pazienti affetti da MCL.[22,40] Nel contesto R/R, sono ora disponibili due terapie con cellule CAR-T approvate dall'EMA (brexucabtagene autoleucel e lisocabtagene maraleucel).[25,27] Anche acalabrutinib e pirtobrutinib sono opzioni approvate nel contesto R/R per i pazienti affetti da MCL.[22,33] Sebbene sonrotoclax non sia ancora stato approvato dall'EMA, ha recentemente ricevuto l'approvazione della FDA come monoterapia per i pazienti con MCL R/R.[36]

È importante che le discussioni sul trattamento con i pazienti e i loro familiari includano la possibilità di partecipare a studi clinici in corso su nuovi farmaci. A tal fine, i pazienti idonei con MCL R/R possono essere arruolati nello studio randomizzato di fase III CELESTIAL-RRMCL, che confronta sonrotoclax più zanubrutinib con placebo più zanubrutinib (NCT06742996). L'accesso a glofitamab è possibile anche perché i pazienti idonei con MCL R/R possono essere arruolati nello studio di fase III GLOBRYTE (NCT06084936) attualmente in corso.

Prospettive future e riflessioni personali

I risultati del trattamento per i pazienti affetti da MCL sono migliorati considerevolmente negli ultimi due decenni e il panorama terapeutico continua ad ampliarsi. Nell'MCL, si sono registrati molti importanti progressi terapeutici grazie all'introduzione di diverse nuove classi di farmaci, come le terapie mirate a BTK, gli inibitori di BCL2 e la terapia con cellule CAR-T. Tuttavia, la CIT rimane il cardine della terapia di prima linea per i pazienti affetti da linfoma mantellare nell'Unione Europea. 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.

Oggi, gli inibitori covalenti di BTK sono approvati per l'uso in prima linea, sia in monoterapia che in combinazione con la CIT. 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.

La terapia con cellule CAR-T e pirtobrutinib rivestono un ruolo importante nel trattamento dell'MCL R/R dopo progressione della malattia in seguito a terapia con un inibitore covalente di BTK. Spero che glofitamab ottenga presto un'indicazione per i pazienti affetti da MCL R/R e che possa diventare, possibilmente, una nuova opzione terapeutica per questa patologia nel prossimo futuro. Attendiamo con impazienza i risultati degli studi in corso, in particolare quelli di fase III che valutano le terapie a base di glofitamab e sonrotoclax, nonché i risultati dello studio MANGROVE che confronta zanubrutinib con rituximab rispetto a BR nei pazienti con MCL di nuova diagnosi.

In conclusione, la gestione dei pazienti affetti da MCL continua ad avere un futuro promettente, con diversi agenti, combinazioni e strategie all'orizzonte.

Riferimenti

1. Yoon DH, Cao J, Chen TY, et al. Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group. J Hematol Oncol. 2020;13:21.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv62-iv71.
3. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111:558-565.
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas. v.3.2026. nccn.org. Accessed May 26, 2026.
5. Jerkeman M, Aurer I, Campo E, et al. EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. Hemasphere. 2025;9:e70233.
6. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al. Role of autologous stem cell transplantation in the context of ibrutinib-containing first-line treatment in younger patients with mantle cell lymphoma: results from the randomized Triangle trial by the European MCL Network. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7-10, 2024. Abstract 240.
7. Wang M, Paludo J, de Holanda Farias JS, et al. Time to third-line treatment after bendamustine-rituximab with or without acalabrutinib in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Updated analysis of the phase 3 ECHO trial after 50 months of follow-up. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2025; Abstract 885.
8. Lewis DJ, Jerkeman M, Sorrell L, et al. Ibrutinib and rituximab versus immunochemotherapy in patients with previously untreated mantle cell lymphoma (ENRICH): a randomised, open-label, phase 2/3 superiority trial. Lancet. 2025;406:1953-1968.
9. Dreyling M, Tam CS, Wang M, et al. A phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. Future Oncol. 2021;17:255-262.
10. Hawkes E, Romejko-Jarosinska J, Jurczak W, et al. Acalabrutinib plus venetoclax and rituximab in patients with treatment-naive (TN) mantle cell lymphoma (MCL): results from the phase 2 TrAVeRse study. Blood. 2025;146:884.
11. Merryman RW, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4:858-867.
12. Kim A, Riedell P, Ryan C, et al. Phase I/II study of acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in patients with relapsed/refractory and previously untreated mantle cell lymphoma (MAVO). Blood. 2025;146:664.
13. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. Blood. 2021;137:877-887.
14. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, et al. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax for first-line treatment of mantle cell lymphoma with a TP53 mutation. Blood. 2025;145:497-507.
15. Berglof A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for ibrutinib beyond B cell malignancies. Scand J Immunol. 2015;82:208-217.
16. Ibrutinib [prescribing information]. Sunnyvale, CA: Pharmacyclics LLC; 2025.
17. Acalabrutinib [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2026.
18. Zanubrutinib [prescribing information]. San Mateo, CA: BeiGene USA, Inc; 2025.
19. Moore DC, Thompson D. A review of the Bruton tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies. J Adv Pract Oncol. 2021;12:439-447.
20. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133:1298-1307.
21. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor pretreated mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41:3988-3997.
22. Acalabrutinib [product information]. Cambridge, United Kingdom: AstraZeneca AB; 2025.
23. Wang M, Jurczak W, Trneny M et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2025;26:200-213.
24. Brexucabtagene autoleucel [prescribing information]. Frederick, MD: Kite, A Gilead Company; 2020.
25. Brexucabtagene autoleucel [product information]. Hoofddorp, Netherlands: Kite Pharma EU B.V.; 2019.
26. Lisocabtagene maraleucel [prescribing information]. Seattle, WA: Juno Therapeutics, Inc.; 2024.
27. Lisocabtagene maraleucel [product information]. Dublin, Ireland: Bristol Myers Squibb; 2025.
28. Wang M, Muñoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2020;382:1331-1342.

29. Wang M, Muñoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. J Clin Oncol. 2023;41:555-567.
30. Muñoz J, Locke FL, Reagan PM, et al. Five-year follow-up of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with anti-CD19 CAR T-cell therapy in ZUMA-2, Cohorts 1 and 2. J Hematol Oncol. 2026;[Epub ahead of print].
31. van Meerten T, Kersten MJ, Iacoboni G, et al. Brexucabtagene autoleucel for BTKi-naive relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of ZUMA-2 cohort 3. Blood 2026;147:1302-1314.
32. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study. J Clin Oncol. 2024;42:1146-1157.
33. Pirtobrutinib [product information]. Utrecht, Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V.; 2021.
34. Shah NN, Wang M, Roeker LE, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. Haematologica. 2025;110:92-102.
35. Wang M, Song Y, Hermine O, et al. Sonrotoclax (BGB-11417) monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) previously treated with a Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor: early results from a phase 1/2 study. Blood. 2025;146:663.
36. Sonrotoclax [prescribing information]. San Mateo, CA: BeiGene; 2025.
37. Tapia-Galisteo A, Alvarez-Vallina L, Sanz L. Bi- and trispecific immune cell engagers for immunotherapy of hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2023;16:83.
38. Hambleton H and Cheah CY. The bispecific antibody AZD0486: an overview of the clinical journey to date with a focus on follicular lymphoma. Expert Opin Investig Drugs. 2025;34:245-252.
39. Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a phase I/II study. J Clin Oncol. 2025;43:318-328.
40. Ibrutinib [product information]. Beerse, Belgium: Janssen-Cilag International NV; 2026.