

# Macroglobulinemia di Waldenström

Guida alle opzioni terapeutiche:

**Chemioterapia: agenti alchilanti e analoghi nucleosidici**



---

## Introduzione

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un linfoma o cancro del sistema linfatico. La WM si sviluppa in un tipo di globulo bianco denominato linfocita B o cellula B. I linfociti B tipicamente si sviluppano nelle plasmacellule la cui funzione è quella di produrre immunoglobuline (anticorpi) per aiutare il corpo a lottare contro le infezioni. Nella WM, durante gli ultimi stadi della maturazione cellulare si verifica una mutazione maligna delle cellule B che comporta lo sviluppo di un clone di cellule. Tale clone risiede principalmente nel midollo osseo, tuttavia è spesso presente anche nei linfonodi e nella milza. Queste cellule clonali determinano la sovrapproduzione di un anticorpo di una specifica classe di immunoglobuline denominato IgM.

Al microscopio, le cellule maligne nella WM presentano sia caratteristiche dei linfociti B che delle plasmacellule e per questo sono definite “cellule linfoplasmocitoidi”. Per questo motivo la malattia di Waldenström viene a sua volta classificata come un tipo di linfoma non-Hodgkin chiamato linfoma linfoplasmocitico (LPL). Circa il 95% dei casi di LPL sono WM. Il restante 5% non secerne IgM e di conseguenza non viene classificato come WM, tuttavia spesso presenta un decorso patologico simile e viene gestito nello stesso modo della WM. La WM è una malattia molto rara: approssimativamente, sono solo 1.500 i casi accertati ogni anno negli Stati Uniti. In genere la WM è un linfoma indolente, caratterizzato da una progressione lenta, che può essere gestito per anni come una patologia cronica. Purtroppo con le terapie attualmente disponibili non è ancora curabile.

Come conseguenza della proliferazione nel midollo osseo, le cellule linfoplasmocitoidi della WM possono interferire con la normale produzione di cellule ematiche poiché le cellule WM “tolgono spazio” alle cellule ematiche sane. Ciò può portare a una riduzione nella normale conta ematica. Inoltre, nei linfonodi e in altri organi, le cellule WM possono portare a un ingrandimento dei linfonodi oppure possono impedire il normale funzionamento di altri organi.

La sovrapproduzione di IgM può anche causare molti altri sintomi associati alla malattia. Le IgM sono grandi anticorpi che, a differenza di altri tipi di anticorpi, possono legarsi insieme e formare un pentamero (un gruppo di cinque anticorpi IgM legati assieme). Tale pentamero può rendere il sangue più denso del normale, condizione denominata iperviscosità. Inoltre, talvolta le IgM possono anche riconoscere erroneamente i tessuti del corpo come “estranei” attaccandoli e causando infiammazioni e lesioni. Per esempio, in alcuni pazienti le IgM possono legarsi ai nervi e causare lesioni (neuropatia periferica) o legarsi ai globuli rossi e causare la distruzione dei globuli rossi in temperature fredde (crioagglutinine).

Sebbene una cura per la WM non sia ancora stata individuata, la ricerca ha reso disponibili diverse opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da WM e prima di intraprendere un qualsiasi trattamento è fondamentale valutare attentamente ognuna di esse, avvalendosi del consulto di uno o più medici esperti in questa patologia. È importante che le raccomandazioni sul trattamento siano specifiche e individuali, basate sulle caratteristiche della malattia del singolo paziente, oltre che sui problemi di salute del paziente stesso.

Con la presente guida alle opzioni terapeutiche non si vuole raccomandare un protocollo specifico. Tali decisioni devono essere prese insieme al proprio medico e dopo essere stati informati sulle attuali raccomandazioni terapeutiche. Lo scopo principale è quello di fornire le informazioni indispensabili per discutere con il proprio medico delle diverse opzioni terapeutiche in modo consapevole, facilitando il processo decisionale.

A differenza di molti tipi di cancro per i quali la diagnosi e il trattamento precoce sono importanti ai fini della sopravvivenza, la WM offre spesso, anche se non sempre, il lusso di avere tempo: tempo per cercare medici competenti e per richiedere un secondo parere, scelta che si rivela sempre molto utile quando non si capisce o non si è certi sul percorso da seguire. Un elenco di medici di tutto il mondo esperti nella WM viene offerto sul sito web IWMF al link [Elenco di medici esperti nella WM](#).

## Approccio terapeutico

L'obiettivo del trattamento della WM è tenere sotto controllo la malattia, migliorando di conseguenza la qualità e la durata della vita. La presente Guida e altre pubblicazioni della nostra collana Opzioni terapeutiche si concentrano sulle terapie farmacologiche utilizzate per tenere sotto controllo la patologia. Non esiste uno standard unico per il trattamento della WM; al contrario, sono molte le opzioni a disposizione dei pazienti affetti da questa patologia, incluse le seguenti:

- **chemioterapia** con agenti alchilanti come ciclofosfamide e bendamustina, o con analoghi nucleosidici come fludarabina e cladribina;
- **terapie biologiche** con anticorpi monoclonali come rituximab e ofatumumab;
- **inibitori del proteasoma** come bortezomib, carfilzomib e ixazomib;
- **terapie mirate** che agiscono sulle vie di segnalazione delle cellule B, come inibitori di BTK come ibrutinib e zanubrutinib.

Alle opzioni terapeutiche disponibili si stanno aggiungendo nuove terapie mirate ancora in fase di studio (compreso l'inibitore di BCL-2 venetoclax e la seconda generazione di inibitori della BTK [acalabrutinib, pirtobrutinib e tirabrutinib]), nonché le combinazioni di questi farmaci con terapie già in uso.

Alcuni di questi farmaci possono essere utilizzati come agenti singoli (monoterapia); le combinazioni di farmaci sono tuttavia molto frequenti e possono portare a risposte globali alla terapia migliori, come trattamento iniziale (detto anche di prima linea, di induzione o primario) o come terapia successiva a un precedente trattamento per WM (ricidiva).

Il trattamento viene richiesto solitamente quando i pazienti affetti da WM diventano sintomatici e non solo sulla base dei risultati delle analisi del sangue del paziente. Questo principio andrebbe applicato non solo alla terapia di prima linea, ma anche al trattamento per la WM recidiva. Iniziare il trattamento precocemente nel corso della malattia non migliora nella maggior parte dei pazienti asintomatici la sopravvivenza e può causare una serie di effetti collaterali sgradevoli, se non addirittura gravi. Alcuni pazienti possono rimanere stabili e non presentare sintomi per anni senza alcun trattamento.

I seguenti sintomi e condizioni sono considerati un valido motivo per iniziare il trattamento:

- **Sindrome da iperviscosità** (sintomi correlati all'eccessiva densità del sangue dovuta ad alti livelli di IgM).
- **Anemia** (numero ridotto di globuli rossi e concentrazione ridotta di emoglobina) dovuta a infiltrazione di cellule WM nel midollo osseo o alla distruzione dei globuli rossi a causa di IgM anomale. L'anemia è la condizione che porta più frequentemente all'inizio del trattamento della

WM. In generale, l'indicazione per l'inizio della terapia è un livello di emoglobina inferiore a 10 g/dL.

- Trombocitopenia (conta delle piastrine inferiore a 100.000) dovuta a infiltrazione nel midollo osseo.
  - Sintomi costituzionali: debolezza, affaticamento, sudorazione notturna, febbre e perdita di peso.
  - Amiloidosi sistemica a catena leggera (AL), crioglobulinemia sintomatica, patologia da crioagglutinine o neuropatia periferica da moderata a grave. (Informazioni su queste condizioni sono disponibili sul sito Internet dell'IWMF alla sezione [Sintomi della WM](#)).
  - Sindrome di Bing-Neel (infiltrazione delle cellule WM nel cervello, nel rivestimento intorno al cervello e/o al midollo spinale, o nel liquido che circonda il midollo spinale e il cervello).
  - Ingrossamento progressivo e sintomatico di linfonodi, fegato o milza.
  - Malattia renale (nefropatia) correlata alla WM.
- 
- Masse di cellule WM al di fuori del midollo osseo o effusioni della pleura (fluido nel petto): il trattamento viene iniziato sulla base di posizione, dimensione e tasso di proliferazione cellulare.

Poiché la WM resta una malattia molto eterogenea e ogni caso è diverso dagli altri, pazienti e medici si trovano nella condizione di dover scegliere quale trattamento utilizzare sulla base della situazione individuale del paziente e dello stato della malattia. I criteri da tenere in considerazione includono la presenza di una o più citopenie (produzione ridotta delle cellule del sangue), la necessità di un rapido controllo di una patologia aggressiva, l'età, le comorbidità (presenza di altre patologie croniche), lo stato di salute complessivo e l'ammissibilità al trapianto autologo di cellule staminali.

Quando è necessaria una riduzione immediata delle IgM (come in caso di sindrome di iperviscosità, crioglobulinemia sintomatica, emolisi grave dovuta a patologia da crioagglutinine, ecc.), la terapia che agisce più rapidamente è la plasmferesi, che è una procedura per estrarre dal sangue il plasma che contiene le IgM in eccesso. Dopo la plasmferesi, i livelli di IgM possono essere ridotti in modo significativo, tuttavia l'effetto è solo temporaneo e la terapia farmacologica sistemica è necessaria per il controllo della patologia. In alcuni casi, può essere necessaria una procedura chirurgica per il posizionamento di un catetere centrale per la plasmferesi. Ulteriori informazioni sulla plasmferesi sono reperibili in una Scheda informativa separata, disponibile sul sito web di IWMF al link [Pubblicazioni IWMF e Affiliati](#).

Il trattamento farmacologico può solitamente essere somministrato in sede ambulatoriale o a casa. Il trattamento può essere fornito per via orale, mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea, o mediante terapia intravenosa a seconda della specifica terapia scelta. Alcune richiedono l'assunzione di farmaci specifici il giorno del trattamento o il giorno precedente per poterne limitare il più possibile gli effetti collaterali. Tradizionalmente, il completamento del trattamento può richiedere mesi, a seconda del corso della terapia scelta. Terapie mirate più recenti, come l'ibrutinib, vengono assunte per via orale e richiedono una regolare assunzione quotidiana o fino a quando si sviluppa una recidiva o una significativa comparsa di tossicità.

Al di fuori dei trial clinici, la scelta della terapia successiva alla recidiva dipende dalla terapia di prima linea, dalla qualità e dalla durata della risposta raggiunta con tale terapia e da altre variabili come l'età, la tolleranza della terapia iniziale, la candidatura al trapianto di cellule staminali, ecc. Utilizzare nuovamente una monoterapia o una terapia di combinazione di prima linea è ragionevole se il paziente ha ottenuto una

risposta duratura o a lungo termine; per i pazienti che hanno avuto risposte più brevi o sono risultati resistenti alla terapia di prima linea, la terapia della recidiva può consistere in agenti di una classe diversa usati singolarmente o in combinazione.

Al Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström (IWWM), che si tiene ogni due anni, viene nominata una commissione di esperti di WM a livello internazionale con il compito di aggiornare le raccomandazioni per le terapie di prima linea e di salvataggio per i pazienti affetti da WM. Tali raccomandazioni vengono sviluppate dopo un esame approfondito dei trial clinici sulla WM pubblicati e di quelli in corso. Una serie analoga di linee guida per la buona pratica clinica nel trattamento di WM/LPL viene aggiornata regolarmente dalla rete oncologica nazionale USA (US National Comprehensive Cancer Network - NCCN®), associazione non-profit composta dai principali centri oncologici statunitensi. Le raccomandazioni riportate nella presente Guida alle opzioni terapeutiche si basano su entrambe le linee guida.

Quanto segue è infatti una rassegna delle **terapie mirate note per agire sulle vie di segnalazione delle cellule B**. Le altre opzioni di trattamento farmacologico sopraelencate sono trattate nelle Guide alle opzioni terapeutiche disponibili sul sito Internet dell'IWMF al link [Pubblicazioni IWMF e Affiliati](#).

## Agenti alchilanti utilizzati nel trattamento della WM

La chemioterapia deve la sua origine ai gas mostarda sviluppati nella prima guerra mondiale; nella seconda guerra mondiale vennero utilizzati durante un raid aereo, provocando una netta riduzione dei globuli bianchi nelle persone esposte. Questa osservazione ha portato all'utilizzo di mostarde azotate nel trattamento dei linfomi di basso grado. Le sostanze chimiche in questa categoria sono note come agenti alchilanti. Si tratta di farmaci non ciclo specifici che agiscono sulle cellule in rapida proliferazione in ogni parte del corpo. Pertanto, non attaccano soltanto le cellule maligne, ma anche le cellule a rapida divisione del midollo osseo, della mucosa dello stomaco e dei follicoli piliferi, provocando spesso neutropenia (numero ridotto di leucociti neutrofili), nausea e irritazioni alla bocca e perdita di capelli.

### Ciclofosfamide (Cytosan)

La ciclofosfamide è un agente alchilante utilizzato da anni, principalmente nell'ambito di una terapia combinata. Il farmaco può essere somministrato per via orale o per via endovenosa. Viene in genere somministrato con un ciclo ogni tre settimane, per un numero totale di cicli che va da sei a otto. L'uso della ciclofosfamide in qualsiasi regime può causare una riduzione dei livelli di IgA e IgG, aumentando quindi il rischio di infezioni. In casi sporadici, un trattamento prolungato può conferire un rischio aumentato di sviluppare un cancro alla vescica. La ciclofosfamide non sembra pregiudicare il prelievo di cellule staminali, pertanto può essere utilizzata in pazienti ammissibili per il trapianto autologo di cellule staminali.

La combinazione di desametasone, rituximab e ciclofosfamide (riferiti come DRC, CDR o RCD) è stata oggetto di uno studio effettuato su 72 soggetti affetti da WM non sottoposti a cure precedenti. È stato

osservato un tasso di risposta complessivo dell'83%. Il lungo tempo mediano di risposta (circa quattro mesi) suggerisce che questa combinazione non sia la più appropriata in caso di necessità di un rapido controllo della patologia. Le tossicità con DRC sono risultate moderate, ad eccezione di una neutropenia da moderata a severa nel 9% dei pazienti. Il recente aggiornamento dello studio ha evidenziando un periodo di recidiva della malattia di 35 mesi. La maggior parte dei pazienti con recidiva è risultata ancora

sensibile alle terapie a base di rituximab. La tossicità a lungo termine, inclusa la trasformazione in malattia aggressiva o mielodisplasia, è risultata bassa. Questa particolare combinazione è andata largamente affermandosi come approccio di prima linea e di trattamento della recidiva nella WM, oltre che come uno dei regimi di prima scelta in entrambi i contesti terapeutici secondo le linee guida NCCN® e le raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione dell'IWWM. Essa può essere d'aiuto in pazienti fragili che richiedono una terapia combinata.

La ciclofosfamide combinata con idrossidaunorubicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina) e prednisone prende il nome di CHOP, che diventa CHOP-R o R-CHOP se si aggiunge anche il rituximab. Può essere utilizzata come approccio di prima linea e di trattamento della recidiva, ma non come regime di prima scelta secondo le linee guida NCCN® o le raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione dell'IWWM. Poiché la vincristina è associata a un elevato rischio di neuropatia periferica, può essere preferibile il ricorso a regimi terapeutici a base di ciclofosfamide senza vincristina.

La combinazione di rituximab, fludarabina e ciclofosfamide (denominata FCR) è efficace nel trattamento della WM, con tempi di risposta rapidi. Tuttavia, a causa della potenziale tossicità sulle cellule staminali di fludarabina in tale combinazione (discussa a seguire in **Analoghi nucleosidici utilizzati nel trattamento della WM**), il regime terapeutico FCR non è da preferirsi come approccio di prima linea o di trattamento della recidiva secondo le linee guida NCCN® o le raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione dell'IWWM sebbene possa essere tuttavia utilizzato come opzione alternativa nei pazienti con malattia ad alto rischio, non candidabili al trapianto autologo di cellule staminali. La profilassi per la prevenzione della polmonite da *Pneumocystis* e dell'Herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) deve essere presa in seria considerazione nei pazienti in regime terapeutico FCR.

### **Bendamustina (Bendeka, Treanda o Levact)**

La bendamustina fu sviluppata negli anni Sessanta del secolo scorso nell'allora Germania dell'Est. Fino agli anni '90 non venne studiata formalmente nei pazienti. La Food and Drug Administration statunitense (FDA) ha approvato la bendamustina alla fine del 2008 per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin a cellule B indolente.

La bendamustina è un farmaco somministrato per via endovenosa. È stata anche approvata una formulazione di bendamustina a infusione rapida (10 minuti) denominata Bendeka. La bendamustina è stata utilizzata come monoterapia o in combinazione con altri agenti, incluso il rituximab (regime denominato Benda-R).

La combinazione Benda-R è stata confrontata con la CHOP-R in uno studio di Fase 3 condotto su 546 pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin indolente, inclusi 41 pazienti affetti da WM. Il braccio dello studio

## Chemioterapia: agenti alchilanti e analoghi nucleosidici

### Guida alle opzioni terapeutiche

che ha assunto Benda-R ha mostrato una sopravvivenza globale simile ma una maggiore sopravvivenza libera da progressione (mediana di 69,5 mesi) rispetto al ramo CHOP-R (mediana di 28 mesi). Per sopravvivenza libera da progressione si intende il periodo durante e dopo il trattamento in cui il paziente vive con la malattia ma non mostra segni o sintomi di progressione della malattia, mentre la sopravvivenza complessiva è il periodo di sopravvivenza del paziente successivo alla diagnosi. Le tossicità, incluse neutropenia, infezioni, neuropatia periferica e perdita di capelli, sono risultate minori per i pazienti in regime Benda-R.

Inoltre, è stato analizzato il risultato relativo a 30 pazienti affetti da WM recidiva/refrattaria ai quali è stata somministrata bendamustina come monoterapia o in combinazione ad anticorpi monoclonali anti-CD20 (ad esempio rituximab). Il tasso di risposta globale è stato dell'83% e la sopravvivenza mediana libera da progressione di 13 mesi.

Un altro studio ha analizzato il regime Benda-R in 71 pazienti affetti da WM sottoposti in precedenza ad altri trattamenti. Il tasso di risposta globale è stato dell'80% e la tossicità più frequente è risultata essere una neutropenia da moderata a severa nel 13% dei casi. Con un follow-up mediano di 19 mesi, la sopravvivenza mediana libera da progressione non è stata raggiunta. Nei pazienti che hanno risposto alla terapia, il tempo mediano necessario a una riduzione del 50% di IgM monoclonale è stato di 3 mesi e non sono stati registrati aumenti temporanei delle IgM (flare delle IgM). Nessun paziente ha sviluppato linfomi aggressivi o mielodisplasia, ma in tre casi si è registrata la comparsa di un tumore solido.

Nessun trial clinico randomizzato ha comparato direttamente ciclofosfamide, rituximab e desametasone a bendamustina e rituximab. Tuttavia, due studi retrospettivi hanno suggerito un tasso di attività superiore, ma anche tossicità superiore, associati a bendamustina e rituximab.

In conseguenza di questo e altri studi (e considerando l'ampio utilizzo clinico di bendamustina da parte di medici curanti di pazienti affetti da WM), le linee guida NCCN® e le Raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione dell'IWMMF elencano l'uso di bendamustina in combinazione con rituximab tra i regimi di trattamento preferiti sia nella terapia di prima linea che in quella di recidiva, raccomandando l'uso della bendamustina in monoterapia come alternativa in entrambi i contesti di terapia per i pazienti intolleranti o refrattari al rituximab. Il trattamento è ben tollerato anche dai pazienti più anziani, con la necessità talora di ridurre la dose di bendamustina, così come nei pazienti con insufficienza renale. Da quattro a sei cicli di Benda-R sono in genere sufficienti per ottenere una risposta adeguata nella maggior parte dei pazienti affetti da WM.

Per i pazienti in terapia con Benda-R deve essere considerata la profilassi per la prevenzione della polmonite da *Pneumocystis* e inoltre l'uso di bendamustina in qualsiasi regime può causare una riduzione dei livelli di IgA e IgG, aumentando il rischio di infezioni. I pazienti hanno riferito arrossamento, dolore e gonfiore dovuti a bendamustina nel sito dell'iniezione endovenosa e devono essere monitorati per questo effetto collaterale durante e dopo l'infusione. Sebbene

non ci siano dati certi sul profilo di sicurezza a lungo termine della bendamustina che descrivano danni alle cellule staminali o un alto rischio di trasformazione in linfoma aggressivo, è opportuno utilizzare il farmaco con cautela nei pazienti candidabili alla raccolta di cellule staminali per trapianto autologo e in quelli che sono già stati sottoposti a trattamenti intensivi.

### Analoghi nucleosidici utilizzati nel trattamento della WM

Gli analoghi nucleosidici purinici simulano elementi costitutivi normali del DNA e, quando vengono incorporati nel DNA delle cellule tumorali a rapida divisione, ne arrestano la replicazione. Gli analoghi nucleosidici purinici più comunemente usati per la WM sono la fludarabina e la cladribina. Gli analoghi nucleosidici purinici sono usati anche in combinazione con altri farmaci, per esempio gli anticorpi monoclonali.

Gli analoghi nucleosidici purinici, soprattutto in terapia combinata, hanno fornito ai pazienti in trial clinici tassi di risposta del 60-95% e le risposte tendono a essere durature. Non esiste una chiara indicazione su quale tra fludarabina e cladribina sia da ritenersi migliore nel trattamento della WM e la maggior parte dei medici propende per il farmaco con cui è più familiare.

Una marcata riduzione dei globuli bianchi (in particolare neutrofili e cellule T) e la riduzione dei livelli di IgA e IgG in seguito a terapia con analoghi nucleosidici possono aumentare la possibilità di sviluppare un'infezione. La comparsa di focolai di herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) è frequente; pertanto, si raccomanda vivamente l'utilizzo di una terapia antivirale durante la terapia con analoghi nucleosidici e per un lungo periodo successivo. Allo stesso modo, si consiglia l'utilizzo di una terapia antibiotica per prevenire le infezioni batteriche, in special modo la polmonite da *Pneumocystis*.

Gli studi hanno rilevato una maggiore incidenza di mielodisplasia e leucemia acuta, nonché un'aumentata frequenza di trasformazione della malattia in un linfoma aggressivo, in pazienti affetti da WM trattati con analoghi nucleosidici. Poiché il rischio aumenta dell'8-15%, si raccomanda vivamente di limitare l'esposizione a tali agenti nei pazienti affetti da WM. Questi non sono considerati trattamenti preferibili per la terapia di prima linea o di recidiva nelle Linee guida NCCN® o nelle Raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione dell'IWWM.

#### **Fludarabina (Fludara)**

Solitamente, la fludarabina viene somministrata per via endovenosa per quattro o cinque giorni consecutivi in cicli di tre o quattro settimane. La fludarabina può anche essere somministrata per via orale, più comunemente al di fuori degli Stati Uniti. Il numero di cicli viene stabilito in base alla risposta del paziente ma, come già accennato, i dati acquisiti sul profilo di sicurezza a lungo termine degli analoghi nucleosidici inducono a ridurre al minimo il numero di cicli a cui il paziente è sottoposto. Risposte massime ritardate al trattamento sono abbastanza comuni con la fludarabina e non è insolito osservare che le IgM continuano a diminuire nei 6-12 mesi successivi alla terapia.

La fludarabina in monoterapia, la combinazione di fludarabina e rituximab (terapia FR), così come la fludarabina in combinazione con ciclofosfamide e rituximab (terapia FCR) sono efficaci come terapia di prima linea e di recidiva, con tassi di risposta elevati e una sopravvivenza mediana libera da progressione in alcuni studi di oltre 50 mesi. I trattamenti a base di fludarabina possono essere presi in considerazione per pazienti affetti da WM più anziani, in buona salute, sottoposti in precedenza ad altri trattamenti meno tossici ma senza risultato. Nei pazienti eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, tali cellule devono essere prelevate prima di somministrare fludarabina. Ulteriori informazioni sul trapianto di cellule staminali



sono contenute in una Scheda informativa separata, disponibile sul sito web al link [Pubblicazioni IWMF e Affiliati](#).

#### **Cladribina (2CdA o Leustatin)**

La cladribina viene somministrata per via endovenosa, solitamente per cinque giorni consecutivi, e può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con rituximab per il trattamento della WM. È stata utilizzata anche in terapia

di sette giorni di infusione tramite pompa portatile indossata dal paziente. Il trattamento più comune è costituito da due a quattro o più di questi cicli, a intervalli di quattro settimane. Le tossicità sono simili a quelle della fludarabina, e attualmente si tende a limitare il più possibile il numero di cicli necessari per il singolo paziente.

#### **Ringraziamenti**

L'IWMF riconosce il prezioso contributo delle linee guida pubblicate dal Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström (IWWM) e dalla Rete oncologica nazionale USA (NCCN®) all'oggetto della presente pubblicazione. IWMF ringrazia inoltre il dott. Jorge J. Castillo, del Dana-Farber Cancer Institute in Boston, MA, per la revisione degli aspetti medici della presente pubblicazione.

#### **Cos'è l'IWMF**

L'IWMF (International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, Fondazione internazionale per la lotta alla macroglobulinemia di Waldenström) è un'organizzazione no-profit 501(c)(3) fondata da pazienti e gestita da volontari con un'importante visione, "Un mondo senza WM", e la missione di "sostenere e informare chiunque si trovi ad affrontare la WM mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura".

Maggiori informazioni sulla macroglobulinemia di Waldenström e sui servizi e l'assistenza offerti da IWMF e società affiliate possono essere reperite sul nostro sito web, [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com).

L'attività dell'IWMF si avvale di donazioni per portare avanti la sua missione, per questo il vostro aiuto è sempre molto apprezzato. La sede delle attività della Fondazione si trova presso 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. È possibile contattare telefonicamente i nostri uffici al numero +1 941-927-4963, tramite fax al numero +1 941-927-4467 o via e-mail all'indirizzo [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com).

***Finanziamento proveniente da una sovvenzione priva di restrizioni di Pharmacyclics, una Società AbbVie e Janssen Biotech, Inc.***

Le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti dovrebbero usare i dati forniti in combinazione con il consulto e la supervisione di un medico specializzato esperto nel trattamento della WM. Invitiamo caldamente i pazienti a non utilizzare le informazioni qui contenute senza prima avere consultato uno specialista.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation,

Aggiornamento Agosto 2021