

Macroglobulinemia di Waldenström

Guida alle opzioni terapeutiche:

**Terapia biologica:
Anticorpi monoclonali**

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 internazionale di medici con esperienza nel trattamento della

WM è mantenuto aggiornato sul sito internet IWMF al link [Elenco di medici 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 (recidiva).

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 plasmaferesi, che è una procedura per estrarre dal sangue il plasma che contiene le IgM in eccesso. Dopo la plasmaferesi, 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 plasmaferesi. Ulteriori informazioni sulla plasmaferesi 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 combinazione è ragionevole se un 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 (IWMW), 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 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](#).

Anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento della WM

Le terapie con anticorpi monoclonali utilizzano molecole sintetizzate in laboratorio e appositamente prodotte per legarsi a un recettore specifico sulla superficie delle cellule, per esempio, alle cellule cancerogene. Gli anticorpi monoclonali si comportano come gli anticorpi prodotti naturalmente dal sistema immunitario dell'organismo in risposta a infezioni da batteri, virus, vaccini e altri agenti patogeni e alla vaccinazione.

Quando un anticorpo monoclonale si lega a una cellula, è in grado di renderla più "visibile" al sistema immunitario dell'organismo, consentendogli, quindi, di distruggere la cellula. Gli anticorpi monoclonali possono anche essere usati in combinazione con particelle radioattive, molecole chemioterapiche o tossine, in modo da indirizzare queste sostanze citotossiche direttamente alle cellule tumorali, diminuendo il danno arrecato alle cellule normali sane, che non rappresentano un bersaglio per gli anticorpi monoclonali.

I primi anticorpi monoclonali sono stati isolati dai topi, ma avevano breve durata e non erano totalmente compatibili con il sistema immunitario dell'uomo. Gli anticorpi monoclonali utilizzati oggi possono essere chimerici (una fusione tra anticorpi umani e murini, con componente umana di circa il 65%), umanizzati (con componente umana del 95%) o totalmente umani. Tutti gli anticorpi monoclonali utilizzati in terapia sono del tipo IgG.

La maggior parte degli anticorpi monoclonali è somministrata per via endovenosa, anche se alcuni vengono ora somministrati per via sottocutanea (sotto la cute). In genere, gli anticorpi monoclonali presentano meno effetti collaterali rispetto ai farmaci chemioterapici tradizionali, in quanto agiscono in modo mirato. Gli effetti collaterali più caratteristici si manifestano durante la prima infusione quando l'anticorpo monoclonale viene somministrato per la prima volta, con le infusioni successive generalmente meglio tollerate. I sintomi di reazione all'infusione possono includere cefalea, febbre, brividi, arrossamenti, nausea e vertigini. I sintomi allergici più gravi includono orticaria, oppressione toracica, difficoltà respiratorie, e gonfiore a volto, labbra, lingua o gola. Per ridurre al minimo tali reazioni, il trattamento è normalmente combinato con farmaci di premedicazione, come paracetamolo, antistaminici e talvolta corticosteroidi. Se si notano reazioni indesiderate durante l'infusione, è possibile modificare la velocità di somministrazione e aumentare il dosaggio del farmaco di premedicazione, in modo da alleviare i sintomi.

Rituximab (Rituxan o Mabthera)

Il rituximab è stato il primo anticorpo monoclonale a ricevere l'approvazione della Food and Drug Administration statunitense, concessa nel 1998 per il trattamento del linfoma non-Hodgkin recidivante. È prescritto per un uso "off label" per la cura della WM e oggi è frequentemente impiegato come monoterapia, terapia combinata e anche come terapia di mantenimento sia per trattamenti di prima linea che in caso di malattia recidivante/refrattaria. Il rituximab agisce contro l'antigene CD20 presente sulla superficie delle cellule B.

I protocolli studiati nella WM per la somministrazione di rituximab come monoterapia sono due: quello standard, che prevede un'infusione settimanale di 375 mg/m² per quattro settimane, e quello prolungato, in cui i pazienti responsivi sono sottoposti a quattro ulteriori infusioni settimanali dalla settimana 12-16. I tassi di risposta riportati variano tra 25-45%.

Di recente, la somministrazione per via sottocutanea di rituximab è stata approvata dalla FDA per diversi tumori del sangue e può anche essere prescritta per uso “off label” per la cura della WM, sebbene non sia stata studiata specificatamente nei pazienti affetti da WM. La formulazione sottocutanea si chiama Rituxan Hycela e viene somministrata mediante iniezione nell’arco di 5-7 minuti in luogo delle svariate ore solitamente necessarie per l’infusione endovenosa. L’approvazione specifica che l’opzione sottocutanea può essere utilizzata solo dopo che i pazienti hanno ricevuto almeno un trattamento di rituximab per via endovenosa. Nei trial clinici l’efficacia della formulazione sottocutanea è stata equivalente a quella del rituximab intravenoso; gli effetti collaterali della somministrazione sottocutanea, in aggiunta a quelli rilevati con la somministrazione intravenosa, includono problemi alla cute come eruzione, formazione di vescicole o desquamazione.

Circa il 50% dei pazienti affetti da WM trattati con rituximab presenta un aumento temporaneo (superiore al 25%) dei livelli sierici di IgM, fenomeno noto come “flare”. Tale flare può portare a iperviscosità sintomatica, oltre al peggioramento di altre condizioni correlate alle IgM. Il flare si verifica prevalentemente durante i primi 2-4 mesi di trattamento; non è associato a un rischio aumentato di fallimento del trattamento e bisogna prestare attenzione a non interpretarlo come una mancanza di risposta o addirittura una progressione della malattia.

Per evitare complicanze dal flare, i pazienti con iperviscosità sintomatica o con concentrazioni sieriche delle IgM superiori a 4.000 mg/dL devono evitare il trattamento in monoterapia con rituximab quando possibile. Nel caso di possibile flare grave delle IgM durante il trattamento monoterapico o in combinazione, va considerato il ricorso alla plasmaferesi prima della terapia per ridurre il livello di IgM, oppure sarà necessario evitare il rituximab durante il primo o il secondo ciclo di terapia di combinazione fino a una diminuzione delle IgM a un livello più sicuro.

In rari casi, i pazienti possono mostrarsi intolleranti al rituximab e presentare un peggioramento nelle reazioni alle infusioni che rendono la terapia insicura. Per tali pazienti è necessario procedere con tassi di infusione lenta, oppure considerare altri farmaci.

Con il rituximab è stata osservata neutropenia tardiva (numero ridotto di leucociti neutrofili), principalmente se combinato con chemioterapia. Il meccanismo alla base è ancora poco compreso. Inoltre, è stata osservata la riattivazione del virus dell’epatite B; pertanto si raccomanda uno screening per valutare una precedente esposizione al virus. I portatori di epatite B devono essere tenuti sotto stretto controllo per monitorare la presenza di segni e sintomi clinici e parametri di laboratorio che indichino un’infezione attiva durante lo svolgimento della terapia e, in seguito, per diversi mesi.

Il rituximab è stato utilizzato in combinazione con agenti alchilanti, analoghi nucleosidici, inibitori del proteasoma e terapie mirate per le vie di segnalazione delle cellule B. Fa parte di quasi ogni regime di combinazione sia per trattamenti di prima linea che in caso di WM recidivante/refrattaria.

Biosimilari di rituximab sono stati approvati in Europa e negli Stati Uniti. Un biosimilare è un prodotto biologico altamente simile a un prodotto di riferimento approvato esistente o non differente in maniera clinicamente significativa da esso. In vista della scadenza delle coperture brevettuali per rituximab e farmaci analoghi, sono in fase di sviluppo biosimilari per fornire maggiori opzioni di trattamento, aumentare l’accesso ai medicinali, e potenzialmente ridurre i costi della cura sanitaria introducendo un elemento di concorrenza. Sebbene i biosimilari del rituximab siano considerati equivalenti al prodotto originale e possano essere prescritti “off label” per la WM, essi non sono stati studiati specificatamente nei pazienti affetti da WM.

Mentre la terapia di mantenimento con il rituximab è stata studiata in modo estensivo in altri cancri ematici, vi è una certa controversia sul ruolo di questo farmaco nella WM. La terapia di mantenimento è un trattamento prolungato somministrato dopo che il trattamento iniziale (tipicamente una terapia di combinazione che include il rituximab) ha portato a una risposta. Il razionale per il suo uso è il prolungare la quantità di tempo prima che si verifichi una progressione nella patologia.

Non esiste nessun programma di dosaggio di manutenzione standardizzato per il rituximab per la WM; nella pratica clinica, varia da un'infusione settimanale ogni due o tre mesi a quattro infusioni a settimana, ogni sei mesi. La durata del mantenimento è tipicamente di due anni.

Un trial di Fase 3 randomizzato di mantenimento con rituximab su 218 pazienti affetti da WM ha usato bendamustina e rituximab come terapia di prima linea. I partecipanti che hanno ottenuto almeno una risposta parziale al trattamento sono stati assegnati in modo randomizzato a un mantenimento di due anni con rituximab somministrato ogni due mesi o messi sotto osservazione (nessun mantenimento). La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 101 mesi nel braccio dello studio di mantenimento e di 83 mesi in quello di osservazione; tale differenza non è stata tuttavia statisticamente significativa. La sopravvivenza globale mediana non è ancora stata raggiunta in nessun braccio di studio. L'opinione attuale del panel di approvazione IWWM è che il rituximab di mantenimento non deve essere consigliato per i pazienti affetti da WM che hanno ottenuto una risposta parziale o superiore a seguito di chemioimmunoterapia. Ciò si basa sul rapporto rischi/benefici a lungo termine dell'uso del rituximab, che può portare a un incremento del rischio di infezione per deplezione continua delle cellule B a causa del mantenimento.

Ofatumumab (Arzerra)

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che agisce su una regione diversa dell'antigene di superficie CD20 rispetto al rituximab. È suggerito per i pazienti intolleranti al rituximab, sebbene si siano verificate alcune reazioni all'infusione simili a quelle dal rituximab. Una dose di prova di ofatumumab insieme a una premedicazione adeguata può essere presa in considerazione in pazienti che non tollerano il rituximab. L'ofatumumab presenta un rischio di flare delle IgM, pertanto occorre considerare precauzioni simili a quelle adottate con il rituximab in pazienti con livelli di IgM significativamente elevati.

Obinutuzumab (Gazyva)

Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale anti-CD20 umanizzato approvato per il trattamento della leucemia linfocitica cronica e del linfoma follicolare. Questo farmaco non è stato studiato in modo estensivo nei pazienti affetti da WM.

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 Waldenstrom'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.

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.

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