

Macroglobulinemia di Waldenström

Guida alle opzioni terapeutiche:

Anticorpi monoclonali



Introduzione

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un linfoma o cancro del sistema linfatico. Colpisce un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti B o cellule B che normalmente si trasformano in plasmacellule la cui funzione è quella di produrre immunoglobuline (anticorpi) per aiutare l'organismo a combattere le infezioni. Nella WM, durante gli ultimi stadi della maturazione cellulare si verifica una mutazione maligna delle cellule B, che continuano a moltiplicarsi formando un clone di cellule identiche, primariamente nel midollo osseo, ma anche nei linfonodi e in altri tessuti e organi del sistema linfatico. Queste cellule clonali determinano una sovrapproduzione di un anticorpo di una specifica classe di immunoglobuline denominato IgM.

Al microscopio, le cellule WM presentano sia caratteristiche dei linfociti B che delle plasmacellule, e per questo sono definite "linfoplasmocitiche". 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 è costituito da WM, ma si tratta comunque di una patologia molto rara: approssimativamente, sono solo 1.800 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,

Le cellule linfoplasmocitiche WM proliferano nel midollo osseo e in altre aree del corpo, interferendo pertanto con il normale funzionamento degli organi. Nel midollo osseo, dove vengono prodotte le cellule del sangue, le cellule WM "rubano spazio" a queste ultime e quindi possono determinare una riduzione dei normali valori dell'emocromo; nei linfonodi e in altri organi, invece, possono portare a un ingrossamento di queste strutture e a ulteriori complicazioni.

La sovrapproduzione di IgM può anche causare molti altri sintomi associati alla malattia. Le IgM sono molecole grandi e tendono a rendere il sangue più denso del normale, una condizione che viene definita iperviscosità. A differenza dei normali anticorpi che combattono le infezioni, le IgM prodotte dalle cellule WM non svolgono alcuna funzione utile e talvolta possono anche riconoscere erroneamente i tessuti del corpo come "estranei", attaccandoli e causando infiammazioni e danni.

Nonostante i continui e notevoli progressi della ricerca biochimica, genetica e medica, si è ancora lontani dal trovare una cura per la WM. Sono molte le opzioni terapeutiche a disposizione dei pazienti colpiti da WM e prima di intraprendere un qualsiasi trattamento è essenziale 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.

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 raccomandazioni terapeutiche attuali. Il suo scopo principale è quello di fornire alcune informazioni indispensabili a discutere con il proprio medico le diverse opzioni terapeutiche in modo consapevole e di facilitare il processo decisionale.

Anticorpi monoclonali

Guida alle opzioni terapeutiche

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 si è in dubbio su come proseguire. Un elenco internazionale di medici con esperienza nel trattamento della WM è mantenuto aggiornato sul sito Internet dell'IWMF [Repertorio di medici WM](#).

Approccio terapeutico

L'obiettivo del trattamento della WM è tenere sotto controllo la malattia, migliorando di conseguenza la qualità 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 colpiti da questa patologia, incluse le seguenti:

- **chemioterapia** con agenti alchilanti come clorambucile, ciclofosfamide e bendamustina, o con analoghi nucleosidici come fludarabina e cladribina;
- **Corticosteroidi**, inclusi prednisone e desametasone;
- **anticorpi monoclonali** come rituximab e ofatumumab;
- **farmaci immunomodulanti**, tra cui talidomide e lenalidomide;
- **inibitori del proteasoma** come bortezomib e carfilzomib;
- **terapie mirate/inibitori di percorso** che agiscono sulle vie di segnalazione delle cellule B, come ibrutinib ed everolimus.

Alcuni di questi farmaci possono essere utilizzati come agenti singoli (monoterapia); tuttavia, il ricorso a combinazioni di farmaci è molto più frequente, come dimostrano le migliori risposte globali al trattamento, come terapia iniziale (di prima linea, di induzione o primaria) o come terapia di salvataggio (successiva alla prima recidiva).

Le terapie contro la WM dovrebbero iniziare alla comparsa dei sintomi della malattia e non solo sulla base dei risultati delle analisi del sangue del paziente. Questo principio vale sia per i trattamenti di prima linea che per quelli di salvataggio. Iniziare il trattamento precocemente nel corso della malattia in un paziente asintomatico non aumenta la sopravvivenza e può causare una serie di effetti collaterali sgradevoli se non addirittura gravi; pertanto, il trattamento viene posticipato fino alla comparsa dei sintomi della malattia. Alcuni pazienti possono rimanere stabili e non presentare sintomi per anni.

Anticorpi monoclonali

Guida alle opzioni terapeutiche

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

- sindrome da iperviscosità (densità del sangue eccessiva 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. 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;
- una conta delle piastrine inferiore a 100.000 (trombocitopenia) dovuta a infiltrazione nel midollo osseo;
- sintomi costituzionali: debolezza, affaticamento, sudorazione notturna, febbre e perdita di peso;
- crioglobulinemia sintomatica, malattia da agglutinine fredde e neuropatia periferica. L'amiloidosi sistemica deve essere curata anche se asintomatica. Ulteriori informazioni sulle varie condizioni sono disponibili sul sito Internet dell'IWMF alla sezione [Segni e sintomi](#);
- ingrossamento progressivo e sintomatico di linfonodi, fegato o milza;
- malattia del rene (nefropatia) correlata alla WM;
- masse di cellule WM al di fuori del midollo osseo (masse extramidollari); il trattamento può essere iniziato in base alla collocazione, alla dimensione e alla velocità di crescita delle masse.

Siccome 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 più o meno immediata di un rapido controllo di una patologia aggressiva, l'età, le comorbidità (presenza di altre patologie croniche), lo stato di salute complessivo, e l'eligibilità per un successivo trapianto autologo di cellule staminali.

In genere le terapie possono essere somministrate in un contesto ambulatoriale o a casa, per via orale, mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea, o ancora per via endovenosa. Alcune richiedono l'assunzione di farmaci specifici il giorno del trattamento o il giorno ad esso precedente per poterne limitare il più possibile gli effetti collaterali. Tradizionalmente le terapie vengono suddivise in cicli di svariate settimane o mesi, a seconda del loro decorso. Non è insolito che si scelga di terminare un primo ciclo e attendere una settimana o un mese prima di iniziare quello successivo. Alcune delle terapie mirate più recenti, come l'ibrutinib, sono orali e richiedono una regolare assunzione quotidiana o più volte a settimana fino alla ricaduta o alla comparsa di tossicità.

Al di fuori dei trial clinici, la scelta della terapia di salvataggio 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.

Anticorpi monoclonali

Guida alle opzioni terapeutiche

Utilizzare nuovamente una monoterapia o una terapia di combinazione di prima linea è ragionevole se il paziente ha ottenuto una risposta che è durata per almeno 2 anni; per i pazienti che hanno avuto risposte più brevi o sono risultati resistenti alla terapia di prima linea, la terapia di salvataggio 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®), un'associazione non-profit composta dai 27 principali centri mondiali per il cancro. Le raccomandazioni riportate nella presente Guida al trattamento si basano su entrambe le linee guida.

Il seguente è un resoconto della classe di farmaci nota come **anticorpi monoclonali**. Le altre opzioni di trattamento farmacologico sopraelencate sono trattate nelle Guide alle opzioni terapeutiche disponibili sul sito Internet dell'IWMF in [Pubblicazioni scaricabili](#).

Anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento della WM

Gli anticorpi monoclonali rappresentano un'innovazione abbastanza recente nel trattamento del cancro. Un anticorpo monoclonale è una molecola sintetizzata in laboratorio prodotta appositamente per legarsi a un recettore specifico sulla superficie delle cellule. Gli anticorpi monoclonali si comportano come gli anticorpi prodotti naturalmente dal sistema immunitario dell'organismo in risposta a germi, vaccini e altri agenti patogeni. 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. In genere, gli anticorpi monoclonali presentano meno effetti collaterali rispetto ai farmaci chemioterapici tradizionali, in quanto agiscono in modo mirato contro le cellule tumorali. Gli effetti collaterali più caratteristici si manifestano durante la prima infusione del farmaco, mentre le infusioni successive generalmente vengono 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. Oggi è usato frequentemente come monoterapia, terapia combinata e, di recente, 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.

È ampiamente utilizzato nel trattamento della WM e costituisce una parte importante della terapia di molti pazienti. I protocolli studiati per la somministrazione di rituximab come monoterapia sono due: quello standard, che prevede un'infusione settimanale di 375 mg/m² per 4 settimane, e quello prolungato, in cui i pazienti responsivi sono sottoposti a 4 ulteriori infusioni settimanali dalla dodicesima alla sedicesima settimana. Il tasso di risposta globale alla terapia standard è stato del 30-60%, con risposte della durata di 8-11 mesi sia come trattamento di prima linea che in pazienti con malattia recidivante/refrattaria. Il tasso di risposta globale alla terapia prolungata è stato del 35-45%, con risposte della durata di 16-29 mesi.

Solitamente il rituximab è ben tollerato, nonostante circa il 50% dei pazienti affetti da WM presentino un fenomeno noto come "flare", ovvero un aumento temporaneo dei livelli sierici di IgM. Il flare si verifica prevalentemente durante i primi mesi di trattamento, ma può persistere per diversi mesi; non è associato a un rischio aumentato di fallimento del trattamento e i medici devono prestare attenzione a non interpretarlo come una mancanza di risposta o addirittura una progressione di malattia. I pazienti con un livello basale sierico di IgM elevato (4.000 mg/dL o superiore) possono valutare l'opportunità di essere sottoposti a una plasmaferesi preliminare o evitare l'uso di rituximab durante i primi uno o due cicli di trattamento finché il livello di IgM non raggiunge valori di sicurezza.

Con rituximab è stata osservata neutropenia tardiva (numero ridotto di leucociti neutrofili), principalmente se combinato con la 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.

Anticorpi monoclonali

Guida alle opzioni terapeutiche

Il patrimonio genetico del paziente può influenzare in modo significativo il tasso di risposta alla monoterapia con rituximab. Questo riguarda il sito del recettore Fc delle cellule immunitarie del singolo soggetto che lega la molecola di rituximab. Il legame può essere immaginato come l'inserimento di una chiave in una serratura: se è della giusta misura, la chiave è più efficace. Le sequenze di aminoacidi del sito Fc codificate dai geni possono variare in maniera consistente da un individuo all'altro. È stato dimostrato che una parte del sito Fc, detta FcR3a, può presentare sia l'aminoacido valina sia l'aminoacido fenilalanina in posizione 158 nella sequenza genica. Dato che ogni persona riceve un gene dal padre e uno dalla madre, un soggetto che presenti una doppia valina in questa posizione ottiene una risposta migliore al rituximab rispetto a una persona con doppia fenilalanina; le persone con una valina e una fenilalanina mostrano una risposta intermedia. La valina sembra fornire alle cellule immunitarie un miglior sito di legame o meccanismo di "bloccaggio" per il rituximab.

A causa del tasso di risposta relativamente inferiore in pazienti affetti da WM con livelli elevati di IgM e del rischio di flare, l'utilizzo di rituximab come monoterapia va evitato nei pazienti con livelli elevati di IgM, ma può essere preso in considerazione nei pazienti con disturbi secondari, come la neuropatia, o in pazienti fragili con una maggiore probabilità di intolleranza alla chemioterapia. Il rituximab è stato utilizzato in combinazione con agenti alchilanti, analoghi nucleosidici, inibitori del proteasoma e farmaci immunomodulanti. Di conseguenza, praticamente tutte le terapie combinate per il trattamento della WM includono il rituximab e forniscono un tasso di risposta più elevato rispetto al rituximab usato singolarmente.

Le opinioni sul ruolo esatto del rituximab come terapia di mantenimento nella WM sono contrastanti. La terapia di mantenimento è un trattamento somministrato per un periodo prolungato dopo che una malattia ha risposto al trattamento precedente (solitamente una terapia combinata contenente rituximab) e riduce il carico di malattia. Lo scopo della terapia di mantenimento consiste nel prolungare il periodo che precede la progressione di malattia e la necessità di un ulteriore trattamento. La terapia di mantenimento è stata studiata in maniera più approfondita in un linfoma indolente più comune denominato linfoma follicolare.

Recentemente, l'utilizzo del rituximab come terapia di mantenimento è stato riportato in uno studio che ha esaminato 248 pazienti con WM che non avevano assunto questo farmaco in precedenza e che hanno risposto a regimi contenenti rituximab, il 35% dei quali come terapia di mantenimento. Su un periodo di 2 anni di mantenimento con rituximab il numero mediano di infusioni è stato di 8. Complessivamente, le risposte sono migliorate nel 10% dei pazienti. Sia la sopravvivenza libera da progressione che la sopravvivenza globale sono risultate maggiori nei pazienti sottoposti a terapia di mantenimento. (Per sopravvivenza libera da progressione si intende il periodo durante e dopo il trattamento in cui il paziente vive con la malattia ma questa non progredisce, mentre la sopravvivenza complessiva è il periodo di sopravvivenza del paziente successivo alla diagnosi). È stato osservato un aumento del numero di infezioni, insieme a deplezione di IgA e IgG. In Germania è attualmente in corso un trial clinico randomizzato prospettico volto a chiarire il ruolo del rituximab come terapia di

mantenimento in pazienti affetti da WM, che confronta l'impatto di 2 anni di mantenimento con rituximab vs la sola osservazione nel periodo successivo a una terapia iniziale con rituximab e bendamustina.

La terapia di mantenimento con rituximab è considerata un'opzione in pazienti con WM, nonostante siano necessari ulteriori studi per stabilire il dosaggio ottimale, il protocollo e la durata del mantenimento. Finora il dosaggio di rituximab comunemente utilizzato come terapia di mantenimento nella WM è stato un'infusione ogni 3 mesi per un periodo di 2 anni.

Ofatumumab (Arzerra)

L'ofatumumab è un anticorpo monoclonale umano che agisce su un altro punto dell'antigene di superficie CD20 rispetto al rituximab, e che nelle cellule che esprimono livelli bassi di CD20 risulta più efficace.

Due studi hanno analizzato il ruolo dell'ofatumumab nei pazienti affetti da WM, inclusi i soggetti intolleranti al rituximab. Tali studi hanno dimostrato che ofatumumab può essere somministrato con successo sia singolarmente che in terapia combinata, nonostante l'infusione abbia presentato effetti collaterali simili a quelli del 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 evidente iperviscosità o livelli di IgM molto elevati.

Alemtuzumab (Campath)

L'alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce sul CD52 delle cellule B e dei mastociti. Nell'ambito di un trial clinico multicentrico di Fase 2, è stata analizzata l'attività dell'alemtuzumab in 28 pazienti con WM/LPL (linfoma linfoplasmocitico) sintomatico, 23 dei quali già sottoposti a trattamenti precedenti. Il tasso di risposta complessivo è stato del 76%, con risposta maggiore nel 32% dei casi e un tempo mediano di progressione di 14,5 mesi. Le complicanze ematologiche e infettive, inclusa la riattivazione del citomegalovirus, sono risultate più frequenti nei pazienti già sottoposti a trattamenti precedenti e sono state associate a 3 decessi. Il follow-up a lungo termine ha rivelato una trombocitopenia autoimmune tardiva in 4 pazienti, che ha contribuito al decesso di uno di essi.

I protocolli di trattamento variano, nonostante l'assunzione sia solitamente più frequente rispetto al rituximab, e alemtuzumab è disponibile anche per la somministrazione per via sottocutanea.

L'alemtuzumab non è usato frequentemente nel trattamento della WM, sebbene rimanga un'opzione per la terapia di salvataggio.

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. L'IWMF ringrazia inoltre il Dr. Guy Sherwood per il suo contributo alla stesura del presente documento e il Dr. Robert Kyle della Mayo Clinic per la revisione.

Cos'è l'IWMF

La International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (Fondazione internazionale per la lotta alla macroglobulinemia di Waldenström - IWMF) è un'organizzazione non-profit fondata da pazienti e guidata da volontari (rientra nella categoria statunitense delle organizzazioni senza scopo di lucro 501(c)(3)) con un'importante missione: dare coraggio e sostegno reciproco alla comunità dei pazienti affetti dalla macroglobulinemia di Waldenström e a chiunque sia interessato a questa malattia; fornire informazioni e programmi formativi che approfondiscano e diano spazio alle preoccupazioni dei pazienti; promuovere e sostenere la ricerca per migliorare le terapie e giungere finalmente a una cura.

Maggiori informazioni sulla macroglobulinemia di Waldenström, sui servizi e sul supporto offerti dall'IWMF e dalle organizzazioni ad essa affiliate sono disponibili sul sito 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 a 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238 USA. 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.

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 malati a non utilizzare le informazioni qui contenute senza prima avere consultato uno specialista.