



Schema di trattamento con Rituximab in un caso di leucemia linfatica cronica

Valentina Nieswandt, Maria Negri, Cristiana Gazzaniga

U.O. di Medicina Interna, Ospedale Civile di Voghera, Voghera (PV), Italia

Schema di trattamento con Rituximab in un caso di leucemia linfatica cronica

La leucemia linfatica cronica (LLC) è la più frequente forma di leucemia dell'adulto nel Mondo Occidentale, si manifesta con un'incidenza pari a circa 5 casi su 100000 abitanti/anno. È caratterizzata da una presentazione eterogenea e da un decorso estremamente variabile: il periodo di sopravvivenza dal momento della diagnosi può variare da alcuni mesi a decenni. Negli ultimi 10 anni sono stati introdotti numerosi nuovi schemi di trattamento che portano ad una remissione completa (CR) il 50% circa dei pazienti ed a lunghi periodi di sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con risposta parziale (PR). Il trattamento deve essere personalizzato sulla base delle caratteristiche citogenetiche e cliniche del singolo paziente, spesso polipatologico e con scarsa tolleranza a farmaci chemioterapici con basso indice terapeutico. Nell'ultimo decennio l'utilizzo di Rituximab, anticorpo monoclonale chimerico anti CD20, si è dimostrato estremamente efficace nella terapia della LLC. Sebbene Rituximab sia considerato un farmaco relativamente ben tollerato, in letteratura sono riportati casi di grave sindrome da liberazione di citochine. Riportiamo il caso di una donna di 67 anni affetta da LLC in progressione patologica trattata con Rituximab che ha riportato sindrome da liberazione di citochine in corso di infusione.

Rituximab alternative treatment schedule in a patient with chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukemia in the Western world, with an incidence rate of 5 cases on 100000 people/year. It's characterized by heterogeneous spread and variable clinical course; overall survival rate can vary from few months to decades. In the last ten years, several novel treatment options were introduced, leading 50% of patients to complete remission with improvement of overall survival, and long period of progression free survival to patients with partial response. Treatment must be tailored on cytogenetic and clinical features of the single patient, often elderly, comorbid and with limited tolerance to chemotherapeutics with low therapeutic index. In the last decade the use of Rituximab, anti CD20 chimeric monoclonal antibody, proved high efficacy in the treatment of CLL. Although Rituximab is considered relatively well tolerated, in literature are reported some cases of severe cytokine release syndrome. Here we report the case of a 67 years old woman with alkylating refractory progressive CLL treated with Rituximab who presented a cytokine release syndrome during infusion.

Introduzione

La leucemia linfatica cronica (LLC) è la più comune leucemia dell'adulto nel mondo Occidentale, con un'incidenza pari a circa 5 casi su 100000 abitanti all'anno. Colpisce prevalentemente le persone anziane, l'età media alla diagnosi è di circa 70 anni [1]. La sopravvivenza media è molto variabile in quanto alcuni pazienti presentano una storia clinica indolente, altri invece sviluppano una malattia aggressiva associata ad una sopravvivenza media pari a 2-3 anni. Sono stati riconosciuti diversi fattori biologici che determinano la prognosi di malattia, quali l'assetto mutazionale dei geni codificanti la regione variabile delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV), l'espressione di ZAP70 e CD38 ad esso correlati, l'elevazione di $\beta 2$ microglobulina. Allo stato attuale non è dimostrato che un trattamento precoce si associ ad un prolungamento della sopravvivenza, di conseguenza i pazienti affetti da LLC dovrebbero ricevere trattamento specifico in caso di malattia sintomatica, rapidamente progressiva o con fattori prognostici citogenetici sfavorevoli [2].

L'introduzione degli anticorpi monoclonali nell'ultimo decennio ha mutato l'approccio alla leucemia linfatica cronica, fornendo nuove opportunità terapeutiche. Gli anticorpi monoclonali mostrano specificità verso un singolo antigene, sono caratterizzati dalla presenza di una regione costante ed una regione variabile legante l'antigene bersaglio, ed esercitano la loro attività citotossica mediante l'induzione diretta dell'apoptosi, l'attivazione della citotossicità complemento mediata e il reclutamento di cellule effettrici dell'immunità mediante la regione costante.

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano diretto contro il recettore CD20, espresso selettivamente sulle cellule B dallo stadio pre-B fino allo stadio post-germinale di differenziazione in plasmacellule, pertanto attivo nei confronti della leucemia linfatica cronica [3]. È stato il primo anticorpo monoclonale approvato nel trattamento delle patologie tumorali con sempre maggiore indicazioni terapeutiche. Le più recenti linee guida NCCN propongono l'utilizzo di tale anticorpo monoclonale in monoterapia nei pazienti "fragili" che presentano comorbidità allo schema di somministrazione di $375\text{mg}/\text{m}^2$ in 4 somministrazioni a cadenza mensile, ogni 28 giorni. In letteratura sono stati riportati effetti avversi correlati all'infusione che solitamente si manifestano da 30 minuti a 2 ore dall'inizio dell'infusione del farmaco e diminuiscono con le successive somministrazioni. Alcuni casi di sindrome da liberazione di citochine, in pazienti fragili e con comorbidità sono però risultati fatali.

Caso Clinico

Riportiamo il caso di una donna di 67 anni con diagnosi di leucemia linfatica cronica dal 1997 seguita presso un altro centro; alla diagnosi era stata avviata terapia con Clorambucile, sospesa dopo le prime somministrazioni per riferita reazione allergica. Successivamente era stata trattata con Ciclofosfamide e Prednisone *per os* per dieci giorni a cadenza mensile fino al Maggio 2009 quando la paziente è giunta alla nostra osservazione per ipertermia persistente ed astenia ingravescente. Agli esami ematochimici è stata riscontrata una grave anemia normocitica e un grave deficit di immunoglobuline sieriche (WBC $13.84 \times 10^3/\text{mcl}$ linfociti 89.8% , RBC $2.41 \times 10^6/\text{mcl}$, Hb 6.9 g/dl, MCV 91.7 fl, Plt 122×10^3 , IgA 15 mg/dl, IgG 174 mg/dl , IgM <5 mg/dl, $\beta 2$ -microglobulina 10.34 mg/l). La funzionalità renale ed epatica risultavano nella norma. All'esame obiettivo era presente una marcata splenomegalia palpabile a 15 cm dall'arcata costale all'emiclaveare in fianco sinistro. L'ecografia dell'addome mostrava: "[...] Marcata splenomegalia, multiple grossolane linfadenopatie con tendenza a riunirsi in pacchetti all'ilo epatico, in sede celiaca, in sede paraorto cavale e lungo gli assi vascolari iliaci comuni riferibili alla patologia in anamnesi; idronefrosi sinistra in sindrome del giunto sinistro scompensata".

Veniva quindi valutata dai colleghi urologi che ponevano indicazione a posizionamento di *stent* ureterale sinistro; i successivi controlli clinico-strumentali hanno mostrato risoluzione del quadro di idroureteronefrosi. Sono state eseguite emocolture seriate con diagnosi di sepsi da Stafilococco *Epidermidis* per la quale è stata avviata un'antibioticoterapia secondo antibiogramma, con risoluzione del quadro settico. La tipizzazione linfocitaria ha mostrato: "[...] Espansione delle popolazioni linfocitarie (87% del materiale cellulare nucleato); l'analisi immunofenotipica della componente B linfocitaria periferica CD19+, risultata pari al 50% del materiale cellulare nucleato (53% della quota linfocitaria) ha evidenziato una sottopopolazione B, con restrizione monotipica per le catene leggere delle SIg k con coespressione CD5/CD19, coesprimente gli antigeni CD23, CD20. L'espressione degli antigeni CD10, CD38, CD79b, FMC7 sono risultati negativi, come anche l'espressione di ZAP70 (13.2%). In conclusione : patologia linfoproliferativa di linea B, tipo LLC-B". La biopsia osteomidollare ha evidenziato: "[...] Diffusa infiltrazione di piccoli linfociti associati a sparsi elementi di maggiori dimensioni di tipo paraimmunoblastico, reperti coerenti con leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico". Alla dimissione si decideva di interrompere la terapia citotossica e sottoporre la paziente a stretto *follow-up*. Trascorsi due mesi, l'esame emocromocitometrico mostrava incremento della leucocitosi; è stata pertanto reintrodotta la terapia orale con Ciclofosfamide e Prednisone, con scarsa risposta ematologica. Eseguite anche emotrasfusioni per persistenza di anemia sintomatica ed infusione di Ig e.v. A maggio 2010 in seguito a rialzo termico persistente, marcata astenia ed ulteriore incremento della linfocitosi la paziente è stata ricoverata presso il nostro Reparto dove sono stati riscontrati i seguenti valori ematochimici: WBC $63.20 \times 10^3/\text{mcl}$ (linfocitosi assoluta), RBC $3.19 \times 10^6/\text{mcl}$, Hb 8.8 g/dl, MCV 90 fl, PLT $112 \times 10^3/\text{mcl}$. È stata avviata chemioterapia e.v. con Vincristina 2mg giorno 1 ogni 28, Ciclofosfamide 750 mg giorno 1 ogni 28 e Prednisone *per os* 100 mg dal giorno 1 al giorno 5 giorni ogni 28. Successivamente sono state eseguite altre 2 somministrazioni di chemioterapia (ultima in data 21.07) in regime di *day-hospital* come da schema precedente, senza insorgenza di eventi avversi. Gli esami ematochimici di controllo al termine dei cicli di trattamento mostravano persistenza di leucocitosi linfocitaria: WBC $25.47 \times 10^3/\text{mcl}$ (neu 5.8%, lin 91.3%, mon 2.8%, eos 0.0%, bas 0.1%), RBC $3.32 \times 10^6/\text{mcl}$, Hb 9.0 g/dl, MCV 87.0 fl, PLT $114 \times 10^3/\text{mcl}$. Si decideva pertanto di iniziare terapia con Rituximab e.v. in regime di *day-hospital* a dosaggio ridotto al 50% rispetto al dosaggio standard di $375 \text{ mg}/\text{m}^2$, in ragione dell'elevata massa neoplastica e del conseguente rischio di sindrome da lisi tumorale, ogni 21 giorni previa premedicazione (clorfenamina, desametasone, paracetamolo), somministrazione di allopurinolo e acquisizione del consenso informato.

Nel corso della prima somministrazione (250 mg dose totale), dopo circa 60 minuti dall'inizio dell'infusione a velocità ridotta ($15 \text{ ml}/\text{h} \rightarrow 25 \text{ ml}/\text{h}$) la paziente manifestava ipotensione ($75/55 \text{ mm}/\text{Hg}$) associata a tachicardia, brividi scuotenti, sudorazione ed ipertermia caratteristici per una sindrome da liberazione di citochine. È stata pertanto sottoposta a somministrazione di idrocortisone e idratazione. L'esame emocromocitometrico effettuato in urgenza ha mostrato una notevole riduzione della conta leucocitaria: da 25.47 a $5.58 \times 10^3/\text{mcl}$, nessuna alterazione dei restanti parametri. La paziente veniva ricoverata presso la nostra U.O. e sottoposta a monitoraggio continuo dei parametri vitali; ha comunque proseguito l'infusione di Rituximab alla velocità massima tollerata di $25 \text{ ml}/\text{h}$ terminata il giorno seguente.

Ventuno giorni dopo è stata sottoposta alla seconda somministrazione di Rituximab (250 mg) durante la quale ha manifestato ancora sintomatologia riconducibile a sindrome da liberazione di citochine per cui si è reso necessario ulteriore ricovero per monitoraggio dei parametri vitali e proseguimento dell'infusione ad una velocità massima tollerata di $25 \text{ ml}/\text{h}$. La conta leucocitaria ha evidenziato una riduzione durante la somministrazione da $14.94 \times 10^3/\text{mcl}$ a $8.84 \times 10^3/\text{mcl}$. Durante la terza somministrazione di Rituximab il dosaggio totale e la velocità d'infusione sono stati incrementati (300 mg a $100 \text{ ml}/\text{h}$) e la paziente non ha manifestato alcuna reazione avversa; la conta leucocitaria ha evidenziato una diminuzione dei globuli bianchi da 15.65 a $5.91 \times 10^3/\text{mcl}$. In seguito è stata sottoposta a due

ulteriori somministrazioni di farmaco (400 mg a 100ml/h) senza complicazioni. Avviata a regolare *follow up* clinico strumentale, la paziente riferiva completo benessere. All'esame obiettivo si apprezzava una notevole riduzione della splenomegalia confermata anche dall'ecografia dell'addome. Gli esami ematochimici più recenti mostrano i seguenti valori: WBC $7.34 \times 10^3/\text{mcl}$ (neu 11%, lin 85.6%, mon 3.0%, eos 0.4%, bas 0%), RBC $3.67 \times 10^6/\text{mcl}$, Hb 10.3 g/dl, MCV 88.0 fL, PLT $104 \times 10^3/\text{mcl}$, creatinina 0.89 mg/dl, urea 38 mg/dl. La paziente ha completato un ciclo di trattamento efficace in grado di portare ad una risposta parziale molto buona (VGPR), variando la schedula d'infusione programmata allo scopo di limitare la tossicità emersa.

Discussione

L'approccio terapeutico alla leucemia linfatica cronica nel corso degli anni è divenuto sempre più personalizzato, in ragione delle caratteristiche epidemiologiche e delle sempre maggiori conoscenze biologiche e farmacologiche che si sono rese disponibili [3]. L'avvento del Rituximab ha rivoluzionato l'approccio al paziente affetto da patologie linfoproliferative a cellule B compresa la leucemia linfatica cronica, alla luce della sua attività specifica e del buon profilo di sicurezza [4].

Il farmaco è solitamente ben tollerato anche se vengono riportati reazioni infusionali di differente gravità, da lievi a molto gravi. Si manifestano tipicamente in corso di infusione, l'incidenza delle reazioni è maggiore in corso di prima somministrazione e diminuisce nel corso delle infusioni successive. Queste comprendono reazioni di ipersensibilità che si manifestano tipicamente con nausea, vomito e prurito spesso lievi, e sindrome da liberazione di citochine, caratterizzata da dispnea, rialzo termico, brividi e alterazioni della pressione arteriosa [5]. Quest'ultima complicanza può presentare una gravità variabile, in letteratura sono riportati casi di sindrome di liberazione da citochine anche fatali; dal 1997/'98, anni di introduzione del farmaco in USA ed in Europa, sono stati riportati 8 casi fatali su circa 12000-14000 pazienti trattati. Approssimativamente l'80% delle gravi sindromi da liberazione di citochine si è sviluppato durante la prima infusione, in associazione ad un'alta quota linfocitaria CD20+ circolante ed alla presenza di importante massa neoplastica [6].

Nel 1999 Winkler et al. riportavano 11 casi di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica resistente alla Fludarabina o linfoma non Hodgkin (NHL) a cellule B a basso grado trattati con Rituximab secondo schema tradizionale di $375 \text{ mg}/\text{m}^2$. Dal loro studio era emerso come l'incidenza e la severità degli eventi avversi durante la prima infusione di Rituximab fosse dipendente dal numero di cellule CD20+ circolanti; i pazienti con conta leucocitaria inferiore a $50^3/\text{mcl}$ avevano sviluppato modesti effetti avversi, da lievi e moderati (NCI-CTC grado I/II) a differenza dei pazienti con conta leucocitaria maggiore di $50^3/\text{mcl}$ che avevano manifestato effetti avversi molto più gravi (tossicità grado III-IV). Alla luce di questa esperienza proponevano una schedula di somministrazione frazionata, a dosaggio ridotto e in somministrazioni ravvicinate per pazienti con alto numero di cellule CD20+ circolanti; di escludere dal trattamento con Rituximab i pazienti con conta leucocitaria iniziale maggiore di $50^3/\text{mcl}$ o di trattarli in prima istanza con schema chemioterapico tradizionale per ridurre la popolazione neoplastica circolante, ed in un secondo momento con Rituximab [7].

La nostra paziente presentava una malattia non aggressiva trattata esclusivamente con ciclofosfamide dal momento della diagnosi verso la quale aveva sviluppato negli anni una progressiva resistenza tale da condizionare una grave pancitopenia. Alla luce delle importanti linfadenomegalie addominali, della splenomegalia e delle caratteristiche immunofenotipiche si è deciso di trattarla inizialmente con ciclo chemioterapico (Vincristina e.v., Ciclofosfamide e.v. e Prednisone *per os*) per ottenere una riduzione dei leucociti circolanti e candidarla successivamente a trattamento con Rituximab. Sebbene la

conta leucocitaria al momento della prima somministrazione di Rituximab si fosse notevolmente ridotta, la paziente ha manifestato ugualmente una sindrome da liberazione da citochine nel corso delle prime infusioni, non estremamente aggressiva in quanto non ha manifestato sintomatologia respiratoria e non sono state riscontrate particolari alterazioni ematochimiche; riducendo la velocità di infusione del farmaco e somministrando idratazione e idrocortisone non è stato necessario interrompere la somministrazione. Valutate le complicanze insorte si è desiso pertanto di modificare lo schema delle successive somministrazioni (posologia e velocità di infusione) rispetto a quello programmato originariamente e la paziente ha terminato senza complicazioni gravi il trattamento previsto mostrando una buona risposta che si è mantenuta a distanza di tempo (Figura 1). Si è rivelata di estrema importanza la possibilità di adeguare la terapia alle caratteristiche della paziente senza escluderla, nonostante le complicanze, ad un trattamento che si è dimostrato efficace.

Tabelle e figure

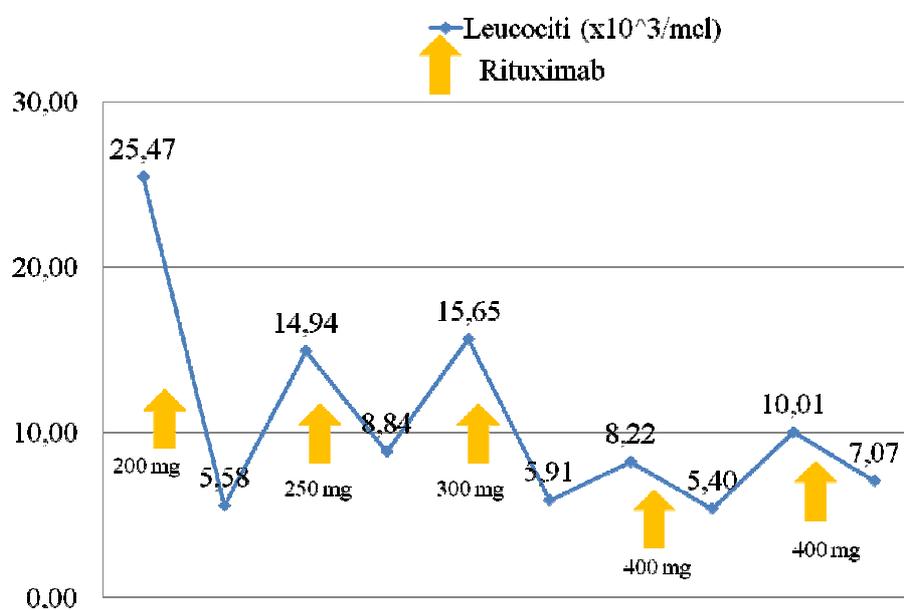


Figura 1. Andamento della conta leucocitaria in corso di trattamento con Rituximab.

Bibliografia

1. Hallek M, Pflug N. Chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 2010;21(suppl.7):vii154-vii164.
2. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(1):38-47.
3. Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hemat Am Soc Hematol Educ Program* 2009;7:440-449.
4. Cheson BD. Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23(1):133-143.
5. Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs* 2010;70(11):1445-1476.
6. Bugelski PJ, Achuthanandam R. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(5):499-521.
7. Winkler U, Jensen M. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999;94(7):2217-2224.