

Macroglobulinemia di Waldenström

Guida alle opzioni terapeutiche:

**Terapie mirate/
inibitori di percorso**



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.

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.

Terapie mirate/ inibitori di percorso

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.

Terapie mirate/ inibitori di percorso Guida alle opzioni terapeutiche

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. 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 **terapie mirate/inibitori di percorso che agiscono 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 in [Pubblicazioni scaricabili](#).

Terapie mirate/inibitori di percorso utilizzati nel trattamento della WM

Per vivere e riprodursi, le cellule B si affidano a una serie di segnali molecolari molto complessi inviati da proteine presenti sulla loro superficie che, a loro volta, danno il via a una serie di reazioni che permettono alla cellula di svolgere le sue normali funzioni. Questa cascata di segnali è un requisito essenziale anche per la sopravvivenza delle cellule B maligne e, in molti casi, numerose vie di segnalazione vengono potenziate, sopresse, attivate o disattivate dalle cellule B tumorali, affinché possano sopravvivere e crescere. Con l'acquisizione di nuove informazioni da parte dei ricercatori sui geni e sulla loro espressione proteica nella WM, stiamo iniziando a comprendere le complicate vie di segnalazione interessate dalla patologia e a sviluppare trattamenti mirati che agiscono in punti specifici, interferendo con la sopravvivenza e la crescita delle cellule WM.

Mentre nei primi trial clinici questi farmaci sono stati valutati come monoterapia, è molto probabile che la combinazione di uno o più di tali agenti o la combinazione degli stessi con terapie più tradizionali possa fornire risposte migliori e più durature.

Tali trattamenti si differenziano dalle terapie tradizionali sotto molti punti di vista e queste differenze hanno conseguenze importanti per i pazienti. Essi agiscono in modo più specifico sulle cellule tumorali rispetto alla chemioterapia, che spesso danneggia anche le cellule sane. Sono quasi tutti farmaci orali somministrati quotidianamente o più volte a settimana, e che quindi possono essere assunti a casa.

Terapie mirate/ inibitori di percorso

Guida alle opzioni terapeutiche

Questo li rende più convenienti, ma significa anche che i pazienti devono rispettare scrupolosamente le modalità e gli orari di assunzione del farmaco. I trattamenti non sono tossici per le cellule staminali del midollo osseo, anche se presentano tutti effetti collaterali che possono spingere il paziente a interrompere l'assunzione. Possono apportare miglioramenti significativi allo stato di malattia, ma il loro effetto sembra essere limitato a rallentare o arrestare la crescita delle cellule tumorali, piuttosto che eliminare completamente il tumore. Ciò significa che, una volta iniziato il trattamento, i pazienti dovranno probabilmente continuarlo fino alla scomparsa dell'efficacia o alla comparsa di effetti collaterali intollerabili. Questo rappresenta un cambiamento significativo rispetto alle terapie tradizionali, che vengono somministrate ciclicamente per un determinato periodo di tempo e interrotte quando il paziente risponde.

I nuovi agenti orali sono molto costosi e non tutte le compagnie di assicurazione sono disposte a rimborsarli. Le regolamentazioni federali e statali statunitensi sono in fase di modifica, affinché si possa finalmente richiedere a Medicare, a Medicaid e alle assicurazioni private di coprire questi costi nella stessa misura in cui coprono quelli dei farmaci per via endovenosa e iniettabili (le cosiddette leggi "oral parity"), ma per il momento la problematica sussiste per molti pazienti affetti da tumore.

Ibrutinib (Imbruvica)

L'ibrutinib inibisce un enzima nella via di segnalazione delle cellule B chiamato tirosina-chinasi di Bruton (BTK). Il rationale per avviare i test sui pazienti affetti da WM è legato al fatto che BTK è attivata dalla MYD88 L265P, una mutazione genica presente in circa il 90-95% dei soggetti con WM. La BTK attivata aumenta la sopravvivenza delle cellule WM, attivando a sua volta nelle cellule B un'importante proteina chiamata NF kappa-B.

L'imbruvica è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense nel 2015 per la terapia della WM, unico farmaco ad avere ottenuto finora tale specifica approvazione. In seguito, ha ricevuto l'approvazione di Health Canada e dell'Agenzia europea del farmaco per il trattamento di pazienti affetti da WM non candidabili alla chemioterapia.

Il trial clinico che ha portato all'approvazione era uno studio di Fase 2 con ibrutinib su 63 pazienti con WM sintomatica già sottoposti in precedenza ad almeno un trattamento. Il tempo mediano di risposta è stato di 4 settimane. Il tasso di risposta globale è risultato essere del 91%, con un tasso di risposta maggiore pari al 73%. Gli effetti collaterali di grado 2 (moderati) o superiore associati al trattamento includevano neutropenia (ridotto numero di leucociti neutrofili) nel 22% dei casi; trombocitopenia (ridotto numero di piastrine) nel 14%; emorragie post-procedurali nel 3%; epistassi associata all'uso di integratori a base di olio di pesce nel 3%; e fibrillazione atriale in pazienti con storia di aritmie (5%). Risultati simili sono stati osservati in altri studi.

Nel complesso, la terapia con ibrutinib è ben tollerata in pazienti affetti da WM. Alcuni trial su pazienti con leucemia linfocitica cronica hanno evidenziato per questo farmaco un effetto non mirato sull'aggregazione piastrinica con conseguenti complicanze emorragiche. L'utilizzo di ibrutinib in pazienti che necessitano di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti può aumentare il rischio di emorragie; pertanto, si consiglia di prestare attenzione. In caso di intervento chirurgico, l'ibrutinib deve essere interrotto almeno nei 3-7 giorni precedenti e successivi all'operazione a seconda del tipo di intervento e

Terapie mirate/ inibitori di percorso

Guida alle opzioni terapeutiche

del rischio di emorragia. La malattia di von Willebrand è un disturbo della coagulazione che può manifestarsi con alti livelli di IgM. Prima di iniziare il trattamento con ibrutinib in pazienti affetti da WM con anamnesi positiva per emorragie, si consiglia di effettuare un test sull'attività del fattore di von Willebrand.

In una serie di 112 pazienti affetti da WM e trattati con ibrutinib, il rischio cumulativo di fibrillazione atriale a distanza di 1, 2 e 3 anni è risultato essere rispettivamente del 5,4%, 7,1% e 8,9%. I pazienti con anamnesi positiva per fibrillazione atriale presentavano un periodo di ricorrenza più breve rispetto a quelli senza tale storia clinica. Quasi tutti i pazienti che hanno sviluppato fibrillazione atriale sono stati in grado di proseguire il trattamento con ibrutinib in seguito a terapia cardiologica e/o riduzione del dosaggio di ibrutinib. Nei pazienti con fibrillazione atriale preesistente che necessitano di terapia anticoagulante è appropriato considerare opzioni terapeutiche alternative all'ibrutinib.

L'ibrutinib causa anche una lieve riduzione dell'intervallo QT (una parte del ciclo elettrico del battito cardiaco). Il meccanismo di base e l'impatto di questa scoperta sul profilo di sicurezza del farmaco non sono noti. I medici devono valutare con molta attenzione l'opportunità di prescrivere ibrutinib a pazienti a rischio di un'ulteriore riduzione dell'intervallo QT.

Sia la mutazione MYD88 che la CXCR4 possono influenzare la risposta globale e la risposta maggiore all'ibrutinib. I pazienti affetti da WM con MYD88 non mutata possono presentare un tasso di risposta globale più basso. L'efficacia del farmaco può anche essere influenzata dalle mutazioni CXCR4, portando a un tasso di risposta globale più basso, a un numero inferiore di risposte maggiori, nonché a risposte ritardate. Si raccomanda di eseguire i test sul midollo osseo per valutare la presenza di mutazione MYD88 L265P mediante AS-PCR (PCR allele-specifica) come parte essenziale del work-up sui pazienti di nuova diagnosi, e sui pazienti con diagnosi precedente prima di somministrare la terapia con ibrutinib. In aggiunta al test per la mutazione MYD88 L265P, si raccomanda di controllare nell'ambito di trial clinici lo stato della mutazione CXCR4, in modo da chiarire la sua influenza sull'efficacia del trattamento.

L'ibrutinib non deve essere interrotto, salvo temporaneamente per interventi chirurgici, se non in caso di tossicità o di sospetta progressione di malattia. Se la somministrazione di ibrutinib viene temporaneamente interrotta, possono verificarsi un aumento del livello sierico delle IgM e una riduzione dell'emoglobina, che non devono essere considerati segni di fallimento della terapia. L'uso ottimale di ibrutinib (come terapia di prima linea vs terapia di salvataggio oppure singolarmente vs in terapia combinata) continua a essere oggetto di studio.

Nella leucemia linfocitica cronica, la resistenza all'ibrutinib è stata riscontrata in alcuni pazienti e resta oggetto di studio. Nuovi inibitori di BTK sono in via di sviluppo e potrebbero fornire un'alternativa terapeutica nei pazienti resistenti. Trial clinici stanno studiando l'associazione di inibitori di BTK con altre terapie nuove o più tradizionali.

Everolimus (RAD001 o Afinitor)

Terapie mirate/ inibitori di percorso

Guida alle opzioni terapeutiche

L'everolimus blocca la mTOR, una proteina della via di segnalazione PI3K/AKT che promuove la crescita e la sopravvivenza cellulare. Usato nel trattamento del tumore renale e mammario in stadio avanzato, l'everolimus si è dimostrato in grado di arrestare anche lo sviluppo da parte dei tumori di nuovi vasi sanguigni, aiutando a limitarne la crescita.

Un trial di Fase 2 con everolimus su 60 pazienti affetti da WM recidivante/refrattaria ha riportato un tasso di risposta parziale del 50% e un tasso di risposta maggiore del 23%. Il tempo mediano di risposta è stato di 2 mesi, e la sopravvivenza mediana libera da progressione di 21 mesi. Gli effetti collaterali sono stati di tipo ematologico, con anemia di grado 3-4 (severa) nel 27% dei casi e trombocitopenia nel 20%. Inoltre, sono state riportate tossicità polmonari, come la polmonite. Tra i pazienti con WM sintomatica non sottoposti a cure precedenti il tasso di risposta globale e quello di risposta maggiore sono stati rispettivamente del 72% e del 60%. La discordanza tra i livelli sierici di IgM e la risposta del midollo osseo è risultata essere comune e ha reso difficile la valutazione della risposta. Sono state registrate frequenti irritazioni alla bocca, per le quali si sono rivelati utili soluzioni per sciacqui orali a base di desametasone.

Uno studio di Fase 1 e 2 con everolimus combinato a rituximab e associato o meno a bortezomib su 46 pazienti affetti da WM ha riportato un tasso di risposta globale del 89% e una sopravvivenza mediana libera da progressione di 21 mesi nei 36 pazienti che hanno ricevuto la terapia a dosaggio pieno.

Attualmente l'everolimus è un'opzione consigliata nella terapia di salvataggio della WM, nonostante a causa delle tossicità ad esso associate sia meglio prenderlo in considerazione solo in pazienti non responsivi o ancora in progressione di malattia dopo diversi cicli di terapie meglio tollerate. Effettuare biopsie regolari al midollo osseo può aiutare a comprendere la risposta della malattia all'everolimus. Il farmaco può essere prescritto negli Stati Uniti per un uso "off label" (uso con indicazione diversa da quella approvata) nel trattamento della WM; tuttavia, in molti altri paesi non è attualmente disponibile in caso di WM.

Altre terapie mirate/inibitori di percorso in fase di sviluppo

Diversi altri inibitori di percorso sono in fase di sviluppo pre-clinico e in trial clinici per il trattamento del linfoma non-Hodgkin a cellule B e della leucemia linfocitica cronica, alcuni dei quali sono oggetto di valutazione specifica per la WM. Resta da verificare il profilo di sicurezza e la reale efficacia di ognuno di essi, e se riceveranno l'approvazione della Food and Drug Administration statunitense o l'indicazione per un uso "off label" per il trattamento della WM. Allo stato attuale, quelli che hanno dato i risultati più promettenti sono, tra gli altri: acalabrutinib (inibitore della BTK), ONO-4059 (inibitore della BTK), idelalisib (inibitore della PI3K), e duvelisib (inibitore della PI3K).

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.