

# Macroglobulinemia di Waldenström

Guida alle opzioni terapeutiche:

**Inibitori del proteasoma**

## 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 (ricidiva).

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

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

- **Sindrome da iperviscosità** (sintomi correlati all'eccessiva densità del sangue dovuta ad alti livelli di IgM).
- **Anemia** (numero ridotto di globuli rossi e concentrazione ridotta di emoglobina) dovuta a infiltrazione di cellule WM nel midollo osseo o alla distruzione dei globuli rossi a causa di IgM anomale. L'anemia è la condizione che porta più frequentemente all'inizio del trattamento della WM. In generale, l'indicazione per l'inizio della terapia è un livello di emoglobina inferiore a 10 g/dL.
- **Trombocitopenia** (conta delle piastrine inferiore a 100.000) dovuta a infiltrazione nel midollo osseo.
- **Sintomi costituzionali**: debolezza, affaticamento, sudorazione notturna, febbre e perdita di peso.
- **Amiloidosi sistemica a catena leggera (AL)**, crioglobulinemia sintomatica, patologia da crioagglutinine o neuropatia periferica da moderata a grave. (Informazioni su queste condizioni sono disponibili sul sito Internet dell'IWMF alla sezione [Sintomi della WM](#)).

- Sindrome di Bing-Neel (infiltrazione delle cellule WM nel cervello, nel rivestimento intorno al cervello e/o al midollo spinale, o nel liquido che circonda il midollo spinale e il cervello).
- Ingrossamento progressivo e sintomatico di linfonodi, fegato o milza.
- Malattia renale (nefropatia) correlata alla WM.
- Masse di cellule WM al di fuori del midollo osseo o effusioni della pleura (fluido nel petto): il trattamento viene iniziato sulla base di posizione, dimensione e tasso di proliferazione cellulare.

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

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

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

Al di fuori dei trial clinici, la scelta della terapia successiva alla recidiva dipende dalla terapia di prima linea, dalla qualità e dalla durata della risposta raggiunta con tale terapia e da altre variabili come l'età, la tolleranza della terapia iniziale, la candidatura al trapianto di cellule staminali, ecc. Utilizzare nuovamente una monoterapia o una terapia di combinazione di prima linea è ragionevole se il paziente ha ottenuto una risposta duratura o a lungo termine; per i pazienti che hanno avuto risposte più brevi o sono risultati resistenti alla terapia di prima linea, la terapia della recidiva può consistere in agenti di una classe diversa usati singolarmente o in combinazione.

Al Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström (IWMF), 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](#).

### Inibitori del proteasoma utilizzati nel trattamento della WM

Il proteasoma è un grande complesso proteico presente all'interno della maggior parte delle cellule e ha la funzione di degradare le proteine non necessarie o danneggiate, scomponendole attraverso enzimi. La degradazione di tali proteine è un processo cellulare normale, necessario e ben regolato. La struttura del proteasoma più comune assomiglia a un cilindro con un nucleo composto da un anello di quattro proteine disposte attorno a un'apertura centrale chiamata poro centrale. Ogni estremità del nucleo è "incappucciata" da altre proteine. Quando proteine non necessarie o danneggiate penetrano nel poro centrale del proteasoma, vengono scomposte in peptidi e aminoacidi, gli elementi costitutivi di base delle proteine. Questi aminoacidi possono essere riciclati e utilizzati per creare nuove proteine.

Se si pensa al proteasoma come a un sistema di "smaltimento" attuato dalla cellula, la perturbazione del normale processo con un inibitore del proteasoma determina l'accumulo delle proteine "spazzatura" non necessarie e danneggiate e "intasa" la cellula fino a interferire con la sua riproduzione e con altre funzionalità, causandone la morte. Alcuni studi hanno dimostrato che tendendo ad accumulare proteine più velocemente, le cellule tumorali sono più suscettibili all'azione degli inibitori del proteasoma rispetto alle cellule normali.

#### **Bortezomib (Velcade)**

Il bortezomib (Velcade) è stato il primo inibitore del proteasoma, sviluppato nel 1995 e approvato dalla Food and Drug Administration statunitense nel 2003 per il trattamento del mieloma multiplo refrattario. In seguito, è stato approvato per il trattamento del linfoma mantellare recidivante e come terapia di prima linea nel trattamento del mieloma multiplo. È prescritto come farmaco off-label per la WM. Ulteriori inibitori del proteasoma sono stati da allora sviluppati o sono attualmente in fase di sviluppo per migliorare la potenza e la facilità di somministrazione e per ridurre gli effetti collaterali.

Il protocollo del primo trial clinico del bortezomib per la terapia della WM prevedeva somministrazione per via intravenosa due volte alla settimana insieme con desametasone e rituximab (abbreviato BDR) in 23 pazienti precedentemente non trattati. Il tasso di risposta globale e quello di risposta maggiore sono stati rispettivamente del 96% e dell'83%. Il 60% dei pazienti ha interrotto il trattamento dopo 4 cicli a causa della comparsa di neuropatia periferica associata. La durata mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata di 66 mesi. (Per sopravvivenza libera da progressione si intende il periodo durante e dopo il trattamento in cui il paziente ha la malattia ma non mostra segni o sintomi di progressione della malattia).

Studi successivi sulla terapia in combinazione con bortezomib per i pazienti affetti da WM refrattaria/recidiva e di prima linea hanno somministrato bortezomib per via intravenosa una volta alla settimana, con tassi di risposta comparabili a quelli registrati con la somministrazione due volte alla settimana. I trattamenti con bortezomib una volta alla settimana sono stati associati a tassi inferiori di neuropatia periferica grave.

Secondo le linee guida NCCN® la combinazione di bortezomib, rituximab e desametasone è una delle opzioni di trattamento preferite sia come terapia di prima linea sia per la WM recidiva/refrattaria. Tuttavia, i trattamenti con bortezomib devono essere usati con attenzione nei pazienti affetti da WM con neuropatia pre-esistente. Bortezomib in monoterapia, bortezomib con desametasone o bortezomib con rituximab possono essere considerati come alternative per i soggetti intolleranti a rituximab e/o a desametasone.

Poiché la neuropatia è una delle principali preoccupazioni del trattamento con bortezomib, la somministrazione sottocutanea (sotto pelle) di bortezomib una volta alla settimana risulta ora essere il metodo preferito di somministrazione, sulla base dei risultati degli studi in pazienti affetti da mieloma multiplo che hanno riportato minore neuropatie con questo metodo. Il bortezomib sottocutaneo è attualmente in fase di valutazione in trial con pazienti affetti da WM come parte di diversi trattamenti di combinazione, incluso ciclofosfamide e rituximab o ciclofosfamide, desametasone e rituximab.

La plasmaferesi seguita dalla terapia con bortezomib può essere particolarmente utile per ridurre rapidamente i livelli sierici di IgM in pazienti che presentano iperviscosità sintomatica, crioglobulinemia sintomatica, malattia da agglutinine fredde sintomatica, amiloidosi e insufficienza renale. Un altro vantaggio di bortezomib è quello di non essere tossico per le cellule staminali del midollo osseo e quindi di poter essere utilizzato nel trattamento di pazienti che prendono in considerazione la possibilità di un futuro trapianto autologo di cellule staminali. Il follow-up a lungo termine in pazienti con mieloma multiplo non suggerisce il rischio di tumori secondari.

Il trattamento con bortezomib è associato a un'alta incidenza di herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) e la profilassi con un antivirale è fortemente raccomandata durante la terapia. Il trattamento con bortezomib può ridurre i normali livelli di IgA e IgG, e questi livelli devono essere attentamente monitorati durante la terapia.

#### **Carfilzomib (Kyprolis)**

Il carfilzomib è un inibitore del proteasoma di seconda generazione associato a un rischio minore di neuropatia nei pazienti affetti da mieloma multiplo. È stato valutato in combinazione con rituximab e desametasone (trattamento CaRD), in un trial di Fase 2 su 31 pazienti affetti da WM precedentemente non trattati. Il tasso di risposta globale è stato dell'87%, simile ai tassi di risposta registrati nei trattamenti a base di bortezomib e non ha avuto conseguenze sullo stato della mutazione MYD88 L265P. Il flare delle IgM è stato riportato nel 23% dei pazienti. Non sono state osservate neuropatie significative.

Il carfilzomib è associato a un rischio aumentato di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da mieloma multiplo e deve essere usato con attenzione nei pazienti affetti da WM e patologia cardiovascolare, in particolar modo nei pazienti di età superiore a 65 anni.

Il carfilzomib è stato approvato dall'EMA (Agenzia europea per i medicinali) nel 2015 per il trattamento del mieloma multiplo. Negli USA, la terapia CaRD non è il regime preferito per l'uso in prima linea secondo le Linee guida NCCN®, tuttavia rappresenta un'opzione alternativa nel contesto della terapia di prima linea. La profilassi con un agente antivirale è fortemente raccomandata durante la terapia per prevenire il fuoco di Sant'Antonio. La terapia basata su carfilzomib può ridurre i livelli di IgA e IgG, rendendo necessario il ricorso alla terapia con immunoglobuline e la sospensione del trattamento CaRD.

#### **Ixazomib (Ninlaro)**

L'ixazomib è un nuovo inibitore del proteasoma somministrato per via orale, approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento del mieloma multiplo recidivante/refrattario. L'ixazomib in combinazione con il desametasone e il rituximab (regime IDR) è stato valutato in un trial clinico di Fase 2 su 26 pazienti affetti da WM non sottoposti a cure precedenti. Tutti i partecipanti avevano la mutazione MYD88 L265P e il 58% aveva anche una mutazione CXCR4. Il tempo medio di risposta è stato maggiore nei pazienti con le mutazioni CXCR4 (12 settimane vs. 8 settimane). Il tasso di risposta globale è stato del 96%, dato non influenzato dallo stato della mutazione CXCR4. Non si è verificata nessuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da progressione sulla base dello stato della mutazione CXCR4. Gli eventi avversi più comuni sono stati deboli sintomi gastrointestinali e reazioni all'infusione correlate al rituximab.



IDR è stato anche valutato in un trial di Fase 2 su 59 pazienti affetti da WM recidiva/refrattaria nei Paesi Bassi, Belgio e Grecia. La prima dose di rituximab è stata somministrata per via intravenosa, con le dosi successive somministrate per via sottocutanea. Il tasso di risposta globale è stato del 71%. Vari eventi avversi gravi si sono verificati in 16 pazienti, principalmente infezioni. È stata registrata una nuova comparsa o un peggioramento di neuropatia periferica in 16 pazienti, reversibile in 10 degli stessi. In questo studio, non si è verificata nessuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da progressione sulla base dello stato della mutazione CXCR4, sebbene si sia verificata la tendenza per i pazienti con mutazioni CXCR4 a una sopravvivenza libera da progressione più breve.

L'ixazomib è stato approvato dall'EMA (Agenzia europea per i medicinali) nel 2016 per il trattamento del mieloma multiplo. L'IDR non è un regime preferito per l'uso in prima linea secondo le Linee guida NCCN®, ma rappresenta un'opzione alternativa nel contesto della terapia di prima linea. Così come con altri inibitori del proteasoma, la profilassi per il fuoco di Sant'Antonio è fortemente raccomandata e può verificarsi una riduzione dei livelli di IgA e IgG.

## Ringraziamenti

L'IWWMF 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. IWWMF 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'IWWMF

L'IWWMF (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 IWWMF e società affiliate possono essere reperite sul nostro sito web, [www.iwwmf.com](http://www.iwwmf.com).

L'attività dell'IWWMF 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@iwwmf.com](mailto:info@iwwmf.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