

# Macroglobulinemia di Waldenström

Guida alle opzioni terapeutiche:

**Terapie mirate:  
vie di segnalazione delle cellule B**



### 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 di medici di tutto il mondo esperti nella WM viene offerto sul

sito web IWWMF al link [Elenco di medici esperti nella 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'IWWMF 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 crioaagglutinine, 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 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 infatti 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](#).

### Terapie mirate: vie di segnalazione delle cellule B

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 all'interno delle cellule che permettono alle cellule di svolgere le normali funzioni. Questa cascata di segnali è un requisito essenziale per la sopravvivenza delle cellule B maligne e, in molti casi, numerose vie di segnalazione vengono potenziate, sopresse, attivate o disattivate dalle cellule B maligne, affinché possano sopravvivere e proliferare. 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 a punti specifici di tali vie, interferendo in questo modo con la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule WM. Stiamo inoltre scoprendo che le risposte ad alcuni trattamenti mirati possono dipendere dalla costituzione genetica delle cellule, per esempio, dalla presenza o assenza di mutazioni nei geni MYD88 e CXCR4 nelle cellule della WM.

I trattamenti mirati si differenziano dalle terapie tradizionali sotto molti punti di vista e tali differenze hanno conseguenze importanti per i pazienti. Le terapie mirate sono più specifiche per le cellule cancerogene rispetto alla chemioterapia. Quasi tutte le terapie mirate rivolte alle vie di segnalazione delle cellule B sono farmaci orali da assumere quotidianamente, il che significa che possono essere assunti a casa. Questo aspetto li rende più pratici, tuttavia significa anche che i pazienti devono rispettare scrupolosamente le modalità e gli orari di assunzione del farmaco. Tali trattamenti non sono tossici per le cellule staminali del midollo osseo, anche se possono presentare effetti collaterali che possono richiedere una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Tali trattamenti possono apportare miglioramenti significativi allo stato della malattia, ma il loro effetto sembra essere limitato a rallentare o arrestare la proliferazione 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 una variazione significativa rispetto alle terapie precedenti che, nonostante non eliminino completamente il cancro, vengono tipicamente somministrate ciclicamente per un periodo finito di tempo e successivamente interrotte se un paziente ottiene una risposta che riduce significativamente il carico della malattia.

Sebbene tali agenti mirati siano attualmente somministrati clinicamente per la WM come monoterapie, i ricercatori stanno studiando se è possibile usare agenti mirati in combinazione tra loro o con altre terapie. È possibile che certe combinazioni possano ripulire meglio il midollo osseo. Se così fosse, le combinazioni potrebbero permettere ai pazienti di interrompere il trattamento per lunghi periodi di tempo, anziché continuare ad assumere agenti mirati per un periodo indefinito.

Gli agenti mirati orali sono molto costosi e non tutte le compagnie di assicurazione sono disposte a rimborsarli. Inoltre la loro disponibilità non è diffusa in tutti i paesi. 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, tuttavia, per il momento, le problematiche di disponibilità e costo permangono per molti pazienti affetti da tumore negli Stati Uniti e a livello internazionale.

### Inibitore di BTK - Ibrutinib (Imbruvica)

L'ibrutinib è un inibitore di 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 la BTK è attivata dalla mutazione genica MYD88 L265P presente in circa il 90-95% dei soggetti affetti da 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'ibrutinib è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense (FDA) nel 2015 per la WM, divenendo allora l'unico farmaco a ricevere l'approvazione della FDA per il trattamento della WM. Successivamente è stato approvato da Health Canada e dall'EMA.

L'ibrutinib da solo, così come la combinazione di ibrutinib e rituximab, sono inclusi nelle Linee guida NCCN® come Categoria 1 (regime preferibile) per il trattamento della WM sia di prima linea che recidiva/refrattaria. La dose standard di ibrutinib per i pazienti affetti da WM è 420 mg al giorno.

Il trial clinico che ha portato all'approvazione dell'ibrutinib era uno studio di Fase 2 del farmaco su 63 pazienti con WM sintomatica già sottoposti in precedenza ad almeno un trattamento. Il tempo mediano di risposta è stato di quattro settimane. Il tasso di risposta globale è risultato essere del 90,5%, 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) (22%); trombocitopenia (14%); emorragie post-procedurali (3%); epistassi associata all'uso di integratori a base di olio di pesce (3%); e fibrillazione atriale in pazienti con anamnesi positiva per aritmie (5%). Risultati simili sono stati osservati in altri studi. Un aggiornamento a questo studio dopo un follow-up mediano di lungo termine di quasi 47 mesi ha riportato tassi di risposta globali e maggiori rispettivamente del 90,5% e 79,4%. Nessuna risposta completa è stata osservata, tuttavia il 30,2% ha ottenuto una risposta parziale molto buona.

Un altro studio di Fase 2 ha valutato l'ibrutinib in 30 pazienti affetti da WM sintomatica non sottoposti a precedenti trattamenti. Il tasso di risposta globale è risultato essere del 100% e il tasso di risposta maggiore pari all'83%. Gli effetti collaterali riferiti in questi studio includevano artralgia (dolore articolare), ecchimosi, neutropenia, infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie, fibrillazione atriale e ipertensione (pressione sanguigna elevata).

Nel complesso, la terapia con ibrutinib è ben tollerata in pazienti affetti da WM. I pazienti hanno riferito eruzioni cutanee e alterazioni a carico di cute e unghie. È stata osservata anche la nuova comparsa, o il peggioramento, dell'ipertensione (pressione sanguigna elevata). È stato riscontrato un effetto sull'aggregazione piastrinica con conseguenti complicazioni 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. 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 alcuni casi, la riduzione della dose di ibrutinib può contribuire ad alleviare alcuni degli effetti collaterali.

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. In pazienti con condizioni pre-esistenti che richiedono una terapia anticoagulante, possono essere considerate opzioni terapeutiche alternative, sebbene l'anticoagulazione non sia una controindicazione all'uso dell'ibrutinib. I pazienti devono essere monitorati accuratamente per rilevare eventuali emorragie e l'uso di anticoagulanti orali diretti, come apixaban e rivaroxaban, è preferibile al warfarin nei pazienti che richiedono anticoagulazione.



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 wild-type (non mutato) presentano un tasso di risposta globale più basso e un'assenza di risposte maggiori, rispetto ai pazienti con una mutazione di MYD88. I pazienti con mutazioni CXCR4, soprattutto con quelle mutazioni CXCR4 denominate "non senso", presentano un tasso di risposta globale più basso e un numero inferiore di risposte maggiori all'ibrutinib, nonché risposte ritardate, rispetto ai pazienti senza mutazioni di CXCR4. Le mutazioni "non senso" riguardano una variazione nel codice genetico del DNA che introduce un segnale di stop. Quando si producono nuove proteine CXCR4, la proteina viene troncata, causando una proteina incompleta. La parte della proteina che segue una mutazione "non senso" è completamente assente. Ciò differisce dalla mutazione "frameshift" dovuta a una mutazione genetica che causa un'alterazione nel modo in cui il DNA viene letto. Si raccomanda (da parte di NCCN® e IWWM) di eseguire i test sul midollo osseo per valutare la presenza di mutazione MYD88 L265P mediante AS-PCR (PCR allele-specifica) o altre tecniche PCR specializzate come parte essenziale del workup sui pazienti di nuova diagnosi e di sottoporre i pazienti con mutazioni non note di MYD88 e CXCR4 a test per entrambe prima di somministrare la terapia con ibrutinib, poiché la presenza delle mutazioni MYD88 e CXCR4 può influenzare la risposta alla malattia.

L'ibrutinib non deve essere interrotto, salvo temporaneamente per interventi chirurgici e procedure dentali invasive, se non in caso di tossicità non accettabile o progressione della 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. I pazienti possono riferire sintomi di crisi di astinenza come affaticamento, febbre o sudori notturni, che possono essere gestiti con prednisone orale (10 mg due volte al giorno) durante il periodo di sospensione di ibrutinib. Le raccomandazioni attuali per la sospensione dell'ibrutinib per interventi chirurgici dipendono dall'invasività della procedura e tipicamente variano tra i 3-5 giorni prima e dopo l'intervento.

Nei pazienti che interrompono l'ibrutinib a causa della progressione della malattia o per una tossicità non accettabile, il 50% presenta un rimbalzo delle IgM entro le prime quattro settimane successive. In caso di progressione della malattia si suggerisce di avviare prontamente un eventuale trattamento successivo e di considerare una terapia ponte usando l'ibrutinib in combinazione con la linea successiva di trattamento per uno o due cicli prima di interrompere completamente l'ibrutinib.

La combinazione di ibrutinib con l'anticorpo monoclonale rituximab (Rituxan) è stata approvata per la WM dalla FDA statunitense e dall'EMA nel 2018. L'approvazione si è basata sulla Fase 3 del trial clinico iNNOVATE, in cui la combinazione di ibrutinib e rituximab è stata associata a un tempo di risposta più rapido, tassi superiori di risposta e sopravvivenza libera da progressione migliorata rispetto al placebo e al rituximab. Tuttavia, l'assenza di un braccio di studio di ibrutinib con placebo ha portato a un dibattito ancora in corso sui meriti dell'ibrutinib come monoterapia rispetto a tale combinazione.

L'ibrutinib ha dimostrato di penetrare nel sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Gli studi hanno suggerito che l'ibrutinib è efficace nel trattamento di pazienti affetti da WM con la rara complicazione neurologica della sindrome di Bing-Neel (BNS), in cui le cellule linfoplasmocitoidi delle cellule WM invadono il sistema nervoso centrale. Uno studio retrospettivo ha valutato l'ibrutinib su 28 pazienti affetti da BNS: approssimativamente metà dei pazienti assumeva ibrutinib con dosaggio di 560 mg al giorno e approssimativamente metà assumeva la dose standard di 420 mg. Miglioramenti sintomatici sono stati rilevati entro tre mesi dell'inizio del trattamento nell'85% dei pazienti che assumevano 560 mg al giorno. La sopravvivenza libera da eventi a 2 anni (sopravvivenza senza sviluppo di sintomi aggiuntivi relativamente alla progressione della malattia) è stata pari all'80%.

La resistenza all'ibrutinib è stata riscontrata in pazienti affetti da WM, soprattutto dopo diversi anni di trattamento. Un meccanismo di resistenza è la mutazione del gene BTK, che comporta un amminoacido alterato nella

proteina BTK. Questa è la cosiddetta mutazione C481A, in cui una cisteina in posizione 481 viene modificata in serina. Altre cause di resistenza all'ibrutinib sono ancora oggetto di studio.

Molti degli effetti collaterali dell'ibrutinib si verificano perché questo inibisce non solo la BTK, il bersaglio desiderato, ma anche in modo non specifico un certo numero di altre proteine cellulari simili (denominate chinasi). Questi effetti cosiddetti fuori bersaglio possono causare alcuni degli effetti avversi rilevati con l'ibrutinib. Inibitori della BTK più nuovi e più specifici sono stati sviluppati o sono in fase di sviluppo per migliorare la risposta, ridurre alcuni degli effetti collaterali dell'ibrutinib e contrastare la resistenza.

### **Inibitore di BTK - Acalabrutinib (Calquence)**

L'acalabrutinib, un inibitore di BTK di seconda generazione, è stato concepito per ridurre gli effetti collaterali inibendo la BTK in modo più specifico pur riducendo al minimo l'inibizione di altre chinasi. Questa terapia mirata è stata valutata in uno studio di Fase 2 su 106 pazienti affetti da WM, di cui 14 erano nuovi al trattamento e 92 precedentemente trattati. A un follow-up mediano di 27 mesi, l'acalabrutinib è stato associato a un tasso di risposta globale del 93% in entrambi i gruppi di pazienti, con un tasso di risposta maggiore del 79% nei pazienti nuovi al trattamento e dell'80% nei pazienti precedentemente trattati. Eventi avversi comuni includevano cefalea, diarrea, ecchimosi, affaticamento, nausea e mialgia. Gli eventi avversi più gravi di grado 3 o peggiori includevano neutropenia e infezioni delle basse vie respiratorie. La proporzione di pazienti che ha riportato fibrillazione atriale è stata del 5%. Il dosaggio tipico per i pazienti affetti da WM è 100 mg due volte al giorno.

L'acalabrutinib è approvato per il trattamento di leucemia linfatica cronica (CLL), linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL) e linfoma a cellule mantellari. Non è approvato per la WM, tuttavia può essere prescritto off-label. Sebbene non sia un regime preferibile nelle Linee guida NCCN®, è elencato come uno degli altri regimi consigliati per i pazienti WM precedentemente trattati. L'acalabrutinib, come l'ibrutinib, si affida al legame della cisteina aminoacido in posizione 481 della BTK. Di conseguenza, se la resistenza all'ibrutinib deriva dalla mutazione BTK C481S, esiste anche la possibilità di resistenza all'acalabrutinib.

### **Inibitore di BTK - Zanubrutinib (Brukinsa)**

Anche lo zanubrutinib, un altro inibitore di BTK di seconda generazione, è stato concepito per ridurre gli effetti collaterali inibendo la BTK in modo più selettivo pur riducendo al minimo l'inibizione di altre chinasi.

Un trial clinico di Fase 1/2 ha osservato lo zanubrutinib in 77 pazienti affetti da WM, di cui 24 che erano nuovi al trattamento e 53 che erano stati trattati precedentemente. A un follow-up mediano di 36 mesi, lo zanubrutinib ha mostrato un tasso di risposta globale del 96% con un tasso di risposta maggiore del 82%. Eventi avversi di ecchimosi o emorragie minori e un tasso del 5% di fibrillazione atriale sono stati osservati.

Uno studio di Fase 3 più recente ha comparato lo zanubrutinib all'ibrutinib nei pazienti WM sintomatici. Sebbene una risposta parziale molto buona sia stata ottenuta nei pazienti che assumevano lo zanubrutinib (28%) rispetto ai pazienti che assumevano l'ibrutinib (19%), tale risultato non è stato statisticamente significativo. Lo zanubrutinib è stato associato a un tasso inferiore di fibrillazione atriale rispetto all'ibrutinib (2% vs. 15%). Altri effetti collaterali multipli, come spasmi muscolari, contusioni, diarrea, edema periferico (gonfiore alle gambe) e polmonite sono stati osservati in meno pazienti che assumevano lo zanubrutinib rispetto a quelli che assumevano l'ibrutinib. D'altro canto, si è registrato un tasso superiore di neutropenia (bassa conta di neutrofili nel sangue) con lo zanubrutinib rispetto all'ibrutinib (29% vs. 13%), tuttavia non è stato osservato un aumento nelle infezioni che potrebbe essere previsto in caso di neutropenia. Un braccio separato di questo studio ha valutato i pazienti WM senza la mutazione MYD88 L265P e ha rilevato che lo zanubrutinib è stato in grado di indurre risposte in tali pazienti, con un tasso di risposta globale del 77%.



Il dosaggio dello zanubrutinib nei pazienti affetti da WM è 160 mg due volte al giorno. Al momento di questo aggiornamento della Guida alle opzioni terapeutiche, novembre 2021, lo zanubrutinib ha l'approvazione della Food and Drug Administration statunitense (FDA), di Health Canada e Australia per il trattamento dei pazienti affetti da WM e in via condizionale della National Medical Products Administration (NMPA) cinese per il trattamento della WM recidiva o refrattaria. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato lo zanubrutinib per il trattamento dei pazienti affetti da WM che hanno ricevuto almeno una terapia precedente o per il trattamento di prima linea di pazienti inadatti alla chemioimmunoterapia. Lo zanubrutinib è stato aggiunto alle Linee guida della National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) come trattamento di Categoria 1 (preferito) per i pazienti non precedentemente sottoposti a trattamento e per i pazienti con recidiva.

Lo zanubrutinib, come l'acalabrutinib e l'ibrutinib, fa affidamento anch'esso alla cisteina in posizione 481 del BTK. Di conseguenza, se la resistenza all'ibrutinib deriva dalla mutazione BTK C481S, si verificherà una resistenza anche allo zanubrutinib.

### Altri inibitori di BTK

Diversi altri inibitori di BTK sono in via di sviluppo. Il tirabrutinib (Velexbro) è stato valutato a una dose di 480 mg una volta al giorno su 27 pazienti affetti da WM, sia per i nuovi al trattamento che per i precedentemente trattati. Il tasso di risposta globale è risultato essere del 94% e il tasso di risposta maggiore pari al 78% nei pazienti nuovi al trattamento, mentre il tasso di risposta globale è risultato essere del 100% e il tasso di risposta maggiore dell'89% nei pazienti precedentemente trattati. Eruzioni cutanee sono state segnalata nel 41% dei pazienti e neutropenia grave nel 7%.

Poiché le mutazione nella BTK possono essere acquisite dai pazienti che assumono l'ibrutinib e portare alla resistenza al trattamento, sono ora in fase di valutazione inibitori BTK di terza generazione che si legano in modo diverso alla BTK. Questi includono ARQ 531 e pirtobrutinib (LOXO-305), entrambi coinvolti in trial clinici con pazienti affetti da WM con progressione della patologia durante l'assunzione di ibrutinib.

### Inibitore di BCL-2 - Venetoclax (Venclexta o Venclyxta)

Il venetoclax è un inibitore di BCL-2 (linfoma a cellule B 2) appartenente alla famiglia BH3 di proteine che regolano la morte cellulare (apoptosi). Il BCL-2 inibisce la normale apoptosi, prolungando così la vita delle cellule. Se le cellule cancerogene esprimono il BCL-2 in eccesso, una sopravvivenza estesa delle cellule cancerogene causa l'espansione della popolazione delle cellule cancerogene. Il venetoclax è stato approvato negli USA per il trattamento di CLL e SLL. Il venetoclax è stato studiato in un trial di Fase 2 di WM recidiva/refrattaria in cui ha mostrato promettenti risultati temporanei, con un tasso di risposta globale del 90% e un tasso di risposta maggiore del 83%. Eventi avversi di grado 3 o peggiori hanno incluso neutropenia, anemia e diarrea.

Il dosaggio del venetoclax è in qualche modo inusuale, per il fatto che all'inizio del trattamento deve essere aumentato da una dose bassa a una dose superiore in un periodo di sette settimane al fine di evitare un evento avverso chiamato sindrome da lisi tumorale. La sindrome da lisi tumorale (TLS) è una condizione che si verifica quando un grande numero di cellule cancerogene muore rapidamente. Le cellule morenti rilasciano nel sangue grandi quantità di potassio, fosfato e acido urico che possono causare problemi cardiaci o renali, condurre a insufficienza renale e mettere a rischio la vita. Un singolo evento TLS è stato riportato nel trial di Fase 2 dei pazienti affetti da WM e questo è stato rilevato sulla base di evidenze di laboratorio: non si è verificato nessun sintomo clinico di TLS. Per contribuire a prevenire la TLS, si consiglia che i pazienti siano sottoposti a profilassi con il farmaco allopurinolo e mantengano una buona idratazione durante il dosaggio incrementale del venetoclax. Il dosaggio dopo l'incremento in questo trial era 800 mg una volta al giorno.

Sulla base dei promettenti risultati registrati con la combinazione di ibrutinib e venetoclax nei pazienti CLL, uno studio di Fase 2 di questa combinazione è stato avviato su pazienti affetti da WM nuovi al trattamento con la mutazione MYD88. Entrambi i farmaci sono stati somministrati per due anni, con quattro anni di follow-up. L'esito desiderato è che con questa combinazione si possa giungere a eliminare la maggioranza delle cellule maligne nel midollo osseo, con una risposta al trattamento che possa consentire ai pazienti un'interruzione prolungata del trattamento.

Inibitori BCL-2 di seconda generazione sono ora in via di sviluppo, insieme ad altri farmaci che mirano anche ad altre proteine BH3.

### **Inibitore del percorso PI3K/AKT/mTOR - Everolimus (Afinitor)**

L'everolimus blocca la mTOR, una proteina della via di segnalazione PI3K/AKT/mTOR che promuove la proliferazione e la sopravvivenza cellulare. Tale via è presente in diversi tipi di cellule, incluse le cellule B ed è pertanto usata per trattare i tumori solidi oltre ai tumori a cellule B. L'efficacia dell'inibizione di PI3K nei tumori a cellule B appare risultare dall'interferenza con la capacità delle cellule cancerogene di rispondere alla segnalazione nel microambiente del tumore.

Un trial di Fase 2 con everolimus su 60 pazienti affetti da WM recidiva/refrattaria ha riportato un tasso di risposta parziale del 50% e un tasso di risposta maggiore del 23%. Le tossicità includevano anemia di grado 3-4 (grave) (27%), leucopenia (22%), trombocitopenia (20%), diarrea (5%), affaticamento (8%) e polmonite (5%). 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 delle 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 (8%), per le quali si sono rivelati utili soluzioni per sciacqui orali a base di desametasone.

L'everolimus è consigliato come opzione nella terapia della WM recidiva/refrattaria, nonostante a causa delle tossicità associate (vedasi sopra), sia ritenuto più efficace nei pazienti che non hanno mostrato risposto o che hanno mostrato progressione dopo diversi cicli di altre 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; in molti altri paesi non è invece ancora disponibile per il trattamento del WM.

### **Altri inibitori del percorso PI3K/AKT/mTOR**

Il percorso PI3K/AKT/mTOR include anche altri componenti diversi da mTOR che possono essere presi a bersaglio per ridurre la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule cancerogene.

Uno dei primi inibitori sviluppati in questo percorso è stato l'idelalisib (Zydelig), mirato all'enzima PI3K chinasi. Idelalisib è approvato dal FDA per CLL, linfoma follicolare recidivo e SLL recidiva. È stato valutato in uno studio di Fase 1/2 su 10 pazienti affetti da WM precedentemente trattati ed è stato associato a un tasso di risposta globale dell'80%. Gli eventi avversi di grado 3 o superiore più comuni sono stati neutropenia, diarrea e tossicità epatica. Un altro studio di Fase 2 su 30 pazienti affetti da WM precedentemente trattati è stato terminato anticipatamente a causa della tossicità epatica.

Nuovi inibitori di PI3K sono stati sviluppati per ridurre le tossicità associate all'idelalisib. Essi includono copanlisib (Aliqopa), duvelisib (Copiktra) e umbralisib (Ukoniq). Tali nuovi inibitori sono stati approvati dalla FDA per CLL e/o diversi linfomi non-Hodgkin e sono stati studiati nella WM con risultati incoraggianti; tuttavia, nessuno è attualmente incluso nelle Linee guida NCCN® o nelle Raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione

dell'IWWM per i pazienti 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 la dott.ssa Shayna Sarosiek 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](http://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](mailto: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,

Dicembre 2021