

Macroglobulinemia di Waldenström

Che cos'è?

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un linfoma o cancro del sistema linfatico. La malattia colpisce un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti B o cellule B che normalmente si sviluppano 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 dello sviluppo cellulare si verifica una mutazione maligna delle cellule B, che continuano a moltiplicarsi in 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). Il 95% circa dei casi di LPL sono WM; il restante 5% non secerne IgM, e di conseguenza non viene classificato come 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, sebbene ad oggi non esistano possibilità di guarigione.

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 grandi anticorpi e tendono a rendere il sangue più denso del normale, una condizione che viene definita iperviscosità. Talvolta le IgM possono riconoscere erroneamente i tessuti del corpo come "estranei", attaccandoli e causando infiammazioni e danni.

Cause e fattori di rischio

Le cause della malattia di Waldenström sono ancora sconosciute. Come per gran parte delle patologie oncologiche, i fattori di rischio sono probabilmente molteplici, alcuni predisponenti di tipo genetico, altri legati all'esposizione a determinate condizioni ambientali o lavorative nel corso della nostra esistenza.

I fattori di rischio noti che aumentano le probabilità di sviluppare la malattia sono diversi e comprendono:

- **Sesso maschile:** l'incidenza della WM è decisamente superiore negli uomini che nelle donne.
- **Invecchiamento:** l'età media della diagnosi è attorno ai 65 anni, sebbene siano noti anche casi di pazienti di 18 anni. Il tasso di incidenza annuale aumenta drasticamente con l'aumentare dell'età.
- **Popolazione caucasica:** l'incidenza di questa patologia è maggiore nei soggetti bianchi rispetto ai pazienti di colore, anche se non esistono dati attendibili per popolazioni di diversa origine etnica.

- **Gammopatia monoclonale di incerto significato IgM (IgM-MGUS):** si tratta di una condizione per cui la presenza di IgM monoclonale è stata identificata tramite analisi del sangue, ma senza che vi siano tracce di malignità nel midollo osseo. Uno studio a lungo termine condotto sulla IgM-MGUS ha evidenziato un'incidenza dell'evoluzione in WM e altre patologie maligne delle cellule B del 10% dopo 5 anni, del 18% a 10 anni e del 24% a 15 anni, con un tasso di progressione di circa l'1,5% annuo.
- **Predisposizione familiare:** Svariate ricerche riportano una certa predisposizione familiare, dal momento che circa il 20% dei pazienti ha parenti affetti da WM o altre patologie maligne sempre legate alle cellule B.

Secondo altre ricerche sarebbero coinvolti anche fattori ambientali quali l'esposizione a radiazioni o all'Agente Arancio, esposizioni a cuoio, gomma, vernici, tinture e solventi dovute a ragioni lavorative, nonché alcune malattie autoimmuni e virus come l'epatite C. Ciononostante, nessuno di questi fattori ambientali si è dimostrato collegato a un aumento del rischio.

Prognosi

Ad oggi non esiste possibilità di guarigione per la macroglobulinemia di Waldenström, anche se nella maggior parte dei casi la malattia progredisce lentamente e può essere gestita in modo efficace con terapie adeguate. Molta della letteratura scientifica precedente segnalava un tasso di sopravvivenza di 5-7 anni dalla diagnosi, numero che di tanto in tanto viene ancora riportato. Tuttavia è bene tenere presente che questo dato si basa su studi condotti prima dell'introduzione su larga scala dei trattamenti più recenti, in particolare anticorpi monoclonali, inibitori del proteasoma e le attuali terapie mirate che agiscono sulle vie di segnalazione delle cellule B. Eminentissimi ricercatori nel campo della WM riferiscono che i dati sulla sopravvivenza sono oggi di gran lunga migliori alla luce dei rapidi progressi delle opzioni terapeutiche per questa patologia. Questo, più il fatto che le persone affette da WM tendono a essere diagnosticate in età più adulta, avvicinano i tassi di sopravvivenza a quelli attesi nella popolazione generale. È importante tenere a mente che i tassi di sopravvivenza presenti in letteratura si basano sulle modalità di risposta al trattamento dei gruppi di pazienti con WM. Questi dati statistici sono meno utili nella caratterizzazione della prognosi per il singolo soggetto con WM, la cui prospettiva di vita può subire l'influenza di diversi fattori, come salute generale, accesso alle terapie, tolleranza agli effetti indesiderati. I pazienti devono discutere con il proprio staff medico per ricevere una valutazione personalizzata delle proprie prospettive a lungo termine.

Segni e sintomi della malattia

Poiché la macroglobulinemia di Waldenström progredisce molto lentamente, è possibile che non si riscontrino alcun segno o sintomo per anni prima della diagnosi e persino dopo di essa. Dal momento che allo stato attuale non esistono cure definitive né trattamenti che arrestino definitivamente la progressione della WM, i pazienti asintomatici o con sintomi lievi dovrebbero essere sottoposti a un periodo di osservazione di tipo "watch and wait", durante il quale non viene somministrata loro alcuna terapia, ma vengono invece tenuti sotto controllo dallo staff medico che valuti eventuali cambiamenti dello stato di malattia.

Laddove invece segni o sintomi sono evidenti, è possibile che la loro gravità non sia necessariamente correlata ai livelli di IgM monoclonale e/o al grado di infiltrazione nel midollo osseo: pazienti le cui analisi presentano valori simili, infatti, possono presentare sintomi di tipo e intensità marcatamente diversi.

Di seguito sono elencati una serie di condizioni, segni o sintomi tipici riscontrabili in pazienti affetti da WM, la cui maggiore o minore gravità può indicare la necessità di ricorrere a una terapia. È importante sottolineare che molti di questi segni e sintomi sono riconducibili anche ad altre condizioni, pertanto la WM non deve

esserne considerata l'unica causa possibile.

Anemia: produzione ridotta di globuli rossi, le cellule addette al trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti. Pur avendo molte cause, l'anemia è la manifestazione più classica dell'infiltrazione linfoplasmocitica nel midollo osseo e i suoi sintomi spesso danno inizio al percorso che conduce a una diagnosi di WM. Questi includono: pallore, debolezza, affaticamento, stordimento, palpitazioni e affanno.

Linfadenopatia, splenomegalia ed epatomegalia: rispettivamente, ingrossamento dei linfonodi, della milza e del fegato. A meno che l'ingrossamento non sia particolarmente significativo, spesso non è un sintomo evidente.

Iperviscosità: aumento della densità sanguigna, che nel caso della WM viene causato da alti livelli di IgM. Tra i segni e sintomi di iperviscosità rientrano: sanguinamenti cronici da naso, gengive e, con minor frequenza, nel tratto gastrointestinale; cefalea; tinnito; vertigini; perdita di coordinazione o equilibrio, ipoacusia; offuscamento o perdita della vista; dilatazione e ingrossamento delle vene della retina; rigonfiamento del disco ottico nella parte posteriore dell'occhio. Nei casi gravi, è possibile che l'iperviscosità determini anche insufficienza cardiaca, sonnolenza, stordimento e persino il coma. Questi sintomi in genere si riscontrano a concentrazioni di IgM superiori a 4.000 mg/dl, concentrazioni che non sono tuttavia necessariamente associabili all'iperviscosità, poiché la quantità di IgM tale da determinare dei sintomi in un soggetto è variabile.

Sintomi costituzionali (anche chiamati sintomi B): includono febbre ricorrente, sudorazione notturna, perdita di peso e affaticamento.

Neuropatia periferica: caratterizzata da intorpidimento, formicolio, bruciore o pizzicore. Queste sensazioni vengono in genere riscontrate inizialmente nell'area dei piedi, e si manifestano in modo simmetrico, ovvero in modo analogo in entrambe le estremità, arrivando a interessare gradualmente le ginocchia prima di coinvolgere anche mani e braccia. Si può sviluppare anche un generale indebolimento di gambe e braccia. La neuropatia periferica è stata riscontrata all'incirca nel 25% dei pazienti affetti da WM e può svilupparsi perché l'IgM monoclonale colpisce particolari componenti neurali, attaccando la conduzione delle fibre nervose. Può essere legata anche a terapie che includono bortezomib o altri agenti neurotossici.

Malattia delle agglutinine a freddo: caratterizzata dalla presenza di un'alta concentrazione di anticorpi nella circolazione sanguigna diretti contro i globuli rossi. Solitamente questi anticorpi si legano alle cellule a basse temperature corporee e possono essere causa di una condizione chiamata anemia emolitica (distruzione dei globuli rossi). Segni e sintomi variano in base al grado di gravità della malattia e possono includere dolore alle dita di mani e piedi se esposte al freddo, anemia, affaticamento, affanno, ittero, fenomeno di Raynaud (pallore di dita, naso e/o orecchie) a basse temperature, urina di colore scuro dovuta alla presenza di emoglobina.

Crioglobulinemia: condizione in cui l'IgM in circolo assume le proprietà della crioglobulina, una proteina che precipita se la temperatura corporea è bassa. Quando la concentrazione di IgM raggiunge livelli elevati, le proteine precipitate a basse temperature ostruiscono i vasi sanguigni più piccoli portando così le dita di mani e piedi ad assumere un colore bluastrò, nonché a episodi di fenomeno di Raynaud, porpora (chiazze cutanee violacee), emorragie, ulcere, fino ad arrivare alla cancrena di dita, naso e orecchie.

Trombocitopenia: ridotta produzione di piastrine, fondamentali per la coagulazione del sangue. I sintomi tipici di questa condizione sono sanguinamenti, in genere da naso e gengive, petecchie (piccole macchie cutanee violacee piatte) e facile formazione di ematomi.

Amiloidosi: un gruppo di malattie rare causate dal deposito, in diversi tessuti e organi del corpo, di una sostanza proteica anomala chiamata "amiloide". L'amiloide forma delle fibrille, ossia delle strutture filamentose che possono danneggiare parti dell'organismo o interferire con il loro normale funzionamento. Può depositarsi in un'area localizzata o in tutto il corpo, ma di solito i tessuti e gli organi coinvolti sono reni, cuore, tratto gastrointestinale, nervi periferici e fegato. I sintomi dell'amiloidosi possono variare significativamente in base a quali organi e tessuti presentino depositi fibrillari anomali, spaziando da sintomi più generici come debolezza, affaticamento, perdita di peso, affanno, sensazioni anomale ai piedi, fegato e/o milza ingrossati, emorragie sottocutanee o anemia, ad altri più specifici, come gonfiore delle estremità, lingua ingrossata, sindrome del tunnel carpale, malassorbimento intestinale, ispessimento cutaneo, inspiegata insufficienza cardiaca congestizia e insufficienza renale.

Sindrome di Bing-Neel: caratterizzata da un'infiltrazione di cellule linfoplasmocitiche nel sistema nervoso centrale (cervello o midollo spinale). Si tratta di una condizione rarissima che può portare a un deterioramento delle facoltà mentali, confusione, disturbi della vista, irritabilità, cambiamenti nella personalità, convulsioni e coma.

Altri segni e sintomi: i pazienti affetti da WM sono più soggetti a infezioni ricorrenti, in particolare a carico delle cavità nasali e dell'apparato respiratorio superiore, rispetto al resto della popolazione. In alcuni casi è possibile che le cellule linfoplasmocitiche della WM possano infiltrarsi nei polmoni producendo masse o effusioni pleuriche (fluido che si accumula nel torace). Coinvolgimento renale e lesioni ossee sono rari. Alcuni pazienti hanno riportato eruzione cutanea od orticaria e, in casi sporadici, le cellule linfoplasmocitiche possono infiltrarsi nel tessuto cutaneo. Infine, in un ristretto numero di soggetti sono state rilevate tumefazioni costituite da cellule WM in diverse parti del corpo, tra cui estremità, colonna vertebrale, seno e cavità oculare.

Analisi mediche normalmente impiegate per la diagnosi e il monitoraggio della malattia

L'esame obiettivo è il processo con cui un medico esamina il corpo del paziente per individuare i segni di una eventuale patologia. È la fase immediatamente successiva all'anamnesi, che è l'analisi della storia clinica basata sui sintomi descritti dal paziente e sulle sue precedenti patologie.

La frequenza delle visite per monitorare l'evoluzione della malattia dipende dallo status della patologia stessa: i pazienti affetti da WM di tipo "smoldering" (a lento decorso) che sono stabili possono avere bisogno di vedere un oncoematologo non più di una o due volte l'anno. Al contrario, i pazienti di recente diagnosi o in cui la malattia è in progressione dovranno essere visitati a intervalli più ravvicinati, indicativamente una volta ogni 2 o 3 mesi. Per i pazienti in terapia può essere necessario un controllo ancora più frequente (eventualmente anche settimanale), a causa degli effetti collaterali che devono essere riconosciuti subito per poter essere affrontati in modo efficace.

Per arrivare a una diagnosi di WM vengono eseguiti diversi test e molti di essi sono impiegati anche per monitorare lo stato della malattia prima, durante e dopo una terapia.

Biopsia del midollo osseo: la biopsia osteomidollare (BOM) è l'esame che consente di confermare definitivamente la diagnosi di macroglobulinemia di Waldenström. Sebbene sia necessaria per confermare la diagnosi, viene impiegata di rado per monitorare il decorso della malattia. Si tratta di una procedura che può essere eseguita a livello ambulatoriale o in un ambiente controllato (es.: un ospedale), in anestesia locale o con una leggera sedazione. Di solito il campione viene prelevato, utilizzando un ago dal diametro largo, dalla cresta iliaca posteriore (la parte posteriore dell'osso del fianco), ma talvolta in rari casi anche dallo sterno (l'osso al centro del petto) o da altre ossa. Durante l'esame, può essere asportato un campione di midollo sia

liquido (aspirato midollare) che solido (biopsia midollare).

Le cellule del midollo vengono quindi analizzate al microscopio da un patologo, che può avere bisogno di effettuare anche altri test utilizzando speciali colorazioni, citometria a flusso, tecniche di reazione a catena della polimerasi, sequenziamento del genoma o analisi FISH (ibridazione fluorescente in situ) per identificare con maggiore precisione il tipo di cellule cancerose presenti. Nel caso della WM, il patologo rileverà un numero maggiore di cellule linfoplasmocitiche (che presentano cioè le caratteristiche sia dei linfociti che dei plasmociti) e ne valuterà il grado di infiltrazione nel midollo osseo. Il patologo esaminerà inoltre le condizioni del midollo stesso e la sua capacità di produrre livelli adeguati di cellule ematiche normali.

Anche in caso di leggera sedazione, il paziente può comunque percepire un certo fastidio durante la procedura e un lieve indolenzimento nell'area in cui è stata effettuata la biopsia una volta esaurito l'effetto dell'anestetico. La maggior parte dei pazienti può tornare a casa subito dopo l'esame.

Uno dei metodi principali con cui valutare lo status della patologia in un paziente WM è quello di sottoporlo regolarmente ad analisi del sangue. Gli esami più comuni sono emocromo completo (CBC), pannello metabolico completo (CMP) e immunoglobuline, a cui se ne possono aggiungere altri in base alle necessità del caso.

Emocromo completo: questo esame determina il numero e la percentuale di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine nel sangue e fornisce altre informazioni utili sulla struttura di queste cellule, oltre a determinare i valori dell'emoglobina. L'emoglobina è la molecola presente nei globuli rossi responsabile del trasporto dell'ossigeno all'interno del nostro organismo. Nei pazienti affetti da WM, la conta dei globuli rossi e i valori dell'emoglobina sono inferiori alla norma, portando così all'anemia, una delle condizioni più comuni per chi è affetto da macroglobulinemia e che spesso richiede una terapia specifica.

Pannello metabolico completo: questo esame fornisce un quadro complessivo dell'equilibrio chimico e metabolico del corpo, misurando i livelli di albumina, azotemia, calcio, diossido di carbonio, cloruro, creatinina, glucosio, potassio, sodio, bilirubina totale, proteine totali ed enzimi epatici (alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina e aspartato aminotransferasi) presenti nel sangue.

Immunoglobuline: si tratta di anticorpi (proteine) prodotti dall'organismo per aiutarci a combattere le infezioni. L'immunoglobulina monoclonale M (IgM) viene sovrapprodotta dalle cellule cancerose WM e, assieme ai risultati della biopsia del midollo osseo, la sua presenza nel siero è necessaria per stabilire la diagnosi di WM. La IgM è anche uno dei marcatori più comuni usati per mantenere sotto controllo la malattia. I valori delle altre immunoglobuline, IgG e IgA, sono spesso inferiori alla norma nei pazienti affetti da WM, elemento che può portare a un maggiore rischio di infezioni. Gli esami delle immunoglobuline comprendono analisi quantitativa delle immunoglobuline sieriche, elettroforesi sieroproteica (SPEP), e immunofissazione sierica (SIFE).

Test di imaging: la tomografia computerizzata (TC) di torace, addome e pelvi, preferibilmente con contrasto, è essenziale per il workup diagnostico della WM, in particolare se i pazienti presentano un ingrossamento di linfonodi o milza o se si sospetta un'infiltrazione di cellule WM in altre parti del corpo. In specifiche situazioni cliniche possono essere utili anche radiografie, RMI, ecografie e PET.

Esame del fondo oculare con pupilla dilatata: suggerito se le IgM sono pari o superiori a 3.000 mg/dl, o se si sospetta iperviscosità (addensamento eccessivo del sangue). Questi esami dovrebbero essere eseguiti preferibilmente da oculisti che hanno familiarità con la WM e i suoi effetti sull'occhio.

Terapie ed effetti collaterali

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 andrebbe applicato sia ai trattamenti iniziali (terapia di prima linea), che a quelli successivi alla recidiva. Molte terapie presentano effetti collaterali tossici, che nei soggetti in cui non sono ancora comparsi sintomi, possono potenzialmente determinare ripercussioni negative su salute e qualità della vita.

Ibrutinib, sia monoterapia, sia in combinazione con rituximab, è stato approvato per il trattamento della WM dalla US Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Medicines Agency. Lo zanubrutinib è stato approvato anche da FDA, Health Canada, EMA e dall'Australia per il trattamento della WM. Lo zanubrutinib è stato approvato in modo condizionato anche dalla China National Medical Products Administration (NMPA) per il trattamento della WM nei pazienti con WM recidiva o refrattaria. Prima di queste approvazioni, la maggior parte delle terapie utilizzate per i malati di WM era già stata approvata per forme tumorali correlate, come il linfoma follicolare, la leucemia linfatica cronica e il mieloma multiplo. Una volta stabilito, attraverso sperimentazioni cliniche di Fase 1 e 2, che queste terapie presentavano un profilo di sicurezza accettabile e che erano efficaci anche nei pazienti affetti da WM, ne era stato prescritto l'uso "off label", cosa che avviene ed è valida ancora oggi.

Non esiste uno standard unico per il trattamento della WM. Sono molte le opzioni terapeutiche a disposizione dei pazienti colpiti da questa patologia, ma demandiamo ad altra sede una descrizione approfondita di ciascuna di esse. Per maggiori informazioni su queste opzioni terapeutiche, vedere le Guide alle opzioni terapeutiche e le Schede informative specifiche per trattamento sul sito dell'IWMF all'indirizzo [IWMF & Affiliate Publications](#). Attualmente possono includere uno o più delle seguenti alternative:

- **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 della BTK come ibrutinib;

procedure chirurgiche o di altra natura, come splenectomia (asportazione chirurgica della milza), plasmaferesi per eliminare temporaneamente le IgM dal siero (in particolare in presenza di iperviscosità), radioterapia localizzata per ridurre le dimensioni dei linfonodi o delle masse di cellule WM, e trapianto di cellule staminali.

Alle opzioni terapeutiche vengono aggiunte le terapie mirate più recenti in corso di studio (compreso l'inibitore della BCL2 venetoclax e la seconda generazione di inibitori della BTK [acalabrutinib, zanubrutinib e tirabrutinib]), nonché le combinazioni di questi farmaci con terapie già in uso. Durante i regimi terapeutici per la MW possono essere necessarie delle terapie di supporto come trasfusioni o fattori di crescita per stimolare la produzione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Nel momento in cui si prende in considerazione una terapia, un paziente WM potrebbe voler richiedere al proprio staff medico un consulto con un esperto in materia presso un centro medico specializzato, per avere un secondo parere sull'effettiva necessità di un trattamento e valutare le opzioni percorribili. Una simile scelta si potrebbe rivelare molto utile poiché non sono molti i medici a poter vantare un'esperienza significativa con una patologia rara come la macroglobulinemia di Waldenström. Uno studio recente della Mayo Clinic ha dimostrato che quando i pazienti con WM vengono trattati dallo staff medico di una struttura che vede grandi quantità di pazienti si ottengono risultati migliori.

Molti dei trattamenti precedenti e ormai consolidati sono ancora indicati per i pazienti affetti da WM. Sebbene i farmaci più recenti mirati alle vie di segnalazione delle cellule B rappresentino un progresso terapeutico molto importante, essi non rappresentano ancora una cura per la WM e non tutti i pazienti rispondono al trattamento o possono sopportarne gli effetti indesiderati.

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 orali più recenti, come ibrutinib, richiedono invece l'assunzione quotidiana fino alla recidiva o alla comparsa di tossicità.

Una ricaduta o una recidiva successiva al trattamento viene diagnosticata quando i valori dei test di laboratorio, assieme a segni e sintomi fisici, evidenziano un peggioramento complessivo dello stato di salute. I segni e i sintomi in questione possono essere molto simili a quelli che avevano portato alla terapia iniziale. A questo punto i pazienti e lo staff medico che li ha in cura si trovano nella condizione di dover scegliere in che modo procedere, se optare cioè per un monitoraggio periodico stretto o per un nuovo ciclo terapeutico.

La gravità dei sintomi, le condizioni mediche complessive, la qualità della vita e l'eleggibilità per un successivo trapianto di cellule staminali sono fattori che contribuiscono a decidere quando avviare il nuovo trattamento. Ma a questo punto la domanda è: quale trattamento scegliere? In generale, se un paziente ha risposto bene a una terapia precedente che ha condotto a un periodo di risposta di lunga durata (2 anni o superiore), può essere indicato ripeterla. Se invece non si è rivelata efficace o se il periodo di risposta è stato breve, è probabilmente più indicato un altro tipo di terapia.

Nel momento in cui si valuta il ricorso a un trattamento, l'IWMF incoraggia i pazienti anche a valutare una eventuale partecipazione alle sperimentazioni cliniche. Le informazioni sulle sperimentazioni attualmente disponibili sono consultabili sul sito del governo statunitense www.clinicaltrials.gov.

La maggior parte delle terapie per la macroglobulinemia di Waldenström ha effetti collaterali, tra cui: nausea o vomito, stipsi, diarrea, bassa conta ematica, perdita di capelli, affaticamento, reazioni correlate all'infusione, maggiore rischio di infezioni e neuropatie.

Chi si sottopone a un trattamento dovrebbe richiedere informazioni scritte sui possibili effetti collaterali e su come affrontarli: esistono infatti terapie di supporto che consentono di gestire gran parte di essi. Inoltre, i pazienti dovrebbero sempre confrontarsi con lo staff medico su qualsiasi variazione riscontrata nella sintomatologia o sui possibili effetti collaterali che accusano, anche quando non sono certi che il problema sia direttamente collegato alla terapia.

Sviluppi recenti

La ricerca genetica nel campo della macroglobulinemia di Waldenström ha compiuto un deciso passo in avanti nel 2011, grazie alla scoperta di una mutazione nel gene MYD88 con una frequenza del 90% o superiore nei pazienti affetti da WM. Per la prima volta è stato sequenziato l'intero genoma, o una porzione completa di DNA, di pazienti affetti da WM, con l'obiettivo di determinare quali geni fossero presenti nelle cellule cancerose di questi soggetti e non in quelle sane. Questo stesso studio ha evidenziato che la mutazione del gene MYD88, denominata MYD88 L265P, non era riscontrata frequentemente negli altri tipi di linfoma o di mieloma multiplo, dato confermato da successivi studi di follow-up condotti dai ricercatori sulla WM in tutto il mondo.

I ricercatori stanno continuando gli studi sugli effetti della mutazione su complesse vie cellulari a valle e sulle modalità in cui esse potrebbero a loro volta promuovere la crescita e la proliferazione delle cellule WM. Le linee guida attuali raccomandano il test PCR allele-specifico per individuare la mutazione MYD88 L265P all'interno delle cellule del midollo osseo nei casi sospetti di WM, indicandolo come un esame essenziale per la diagnosi della malattia. Non è solo la presenza della mutazione ad aiutare nella conferma della diagnosi: nei pazienti con WM, l'assenza di una mutazione in MYD88 (detto MYD88 di tipo selvaggio) può influire negativamente sulla risposta alla terapia con inibitori della BTK.

Molte altre mutazioni genetiche sembrano essere piuttosto comuni nei pazienti affetti da WM, sebbene in misura minore rispetto alla MYD88 L265P. Un gruppo di queste sembra avere luogo nel gene CXCR4, con una frequenza pari al 30-40% circa. Gli studi hanno dimostrato che le mutazioni in questo gene influiscono sulla presentazione clinica della WM e influiscono negativamente sulla risposta alla terapia con ibrutinib. Al momento nella pratica clinica è tecnicamente difficile rilevare in modo affidabile le numerose possibili mutazioni di CXCR4, ma sono in corso diversi studi che mirano a raffinare e standardizzare i metodi di rilevamento.

L'IWMF ha giocato un ruolo fondamentale nel finanziamento di questi studi e ha intenzione di rafforzare ulteriormente il proprio ruolo nell'ambito della ricerca nel prossimo futuro. Dalla sua istituzione nel 1998, la Fondazione ha raccolto più di 18 milioni di dollari per la ricerca e ha costruito solidi legami con svariate istituzioni sparse tra Stati Uniti, Canada e il resto del mondo. Tutti i progetti di ricerca idonei per un finanziamento da parte dell'IWMF sono valutati da un comitato indipendente di cui fanno parte dei membri del nostro prestigioso Comitato di consulenza scientifica (Scientific Advisory Committee – SAC), co-presieduto dal dott. Stephen M. Ansell, MD, PhD, della Mayo Clinic e dal dott. Steven P. Treon, MD, PhD, del Dana-Farber Cancer Institute. Il Comitato fornisce indicazioni ai ricercatori, raccomandando i progetti più promettenti al Consiglio di amministrazione (Board of Trustees) dell'IWMF per valutare un loro possibile finanziamento.

Nel 2014 la Fondazione ha ritenuto che fosse il momento opportuno per aggiornare la propria strategia di ricerca e promuovere la cooperazione di molti dei principali attori nel panorama della ricerca contro la WM. Con questo obiettivo l'IWMF, in partnership con la Società contro leucemie e linfomi (Leukemia & Lymphoma Society – LLS), nel mese di maggio del 2015 ha sponsorizzato uno Strategic Research Roadmap Summit (Vertice per un piano di azione strategico per la ricerca). Al Vertice hanno partecipato numerosi ricercatori nell'ambito della WM e si è giunti alla definizione di aree chiave prioritarie in cui è necessario concentrare le attività di ricerca. I lavori del Vertice sono continuati negli anni, e le aree prioritarie più importanti attualmente identificate sono queste:

- **Genomica ed epigenomica:** la base genetica della malattia senza mutazione MYD88 (anche nota come wild-type) resta ignota: una delle priorità dovrebbe essere il miglioramento delle tecniche di sequenziamento genico in modo da identificare appunto questa base. Con epigenoma si fa riferimento a composti chimici e proteine in grado di legarsi al DNA e di attivare o disattivare determinati geni, controllando così la produzione di proteine nelle cellule. Sono molti gli studi condotti sull'epigenoma

per altre patologie maligne legate alle cellule B. Un'analisi epigenomica completa delle cellule WM di cui è noto lo stato dei geni MYD88 e CXCR4 condurrà di certo a una migliore comprensione dei potenziali obiettivi terapeutici.

- **Identificazione del Segnale:** è necessario approfondire gli studi per identificare le vie di segnalazione e le proteine immesse associate alla mutazione dei geni MYD88 e CXCR4 per poter produrre nuove terapie mirate.
- **Immunoterapia:** è ancora ignoto il meccanismo con cui il sistema immunitario di un paziente WM può essere manipolato o indotto a riconoscere, e successivamente attaccare, le cellule WM maligne. Per questo è di vitale importanza comprendere la biologia della risposta immunitaria nei casi di WM.
- **Microambiente tumorale/osteomidollare:** sono necessarie ricerche specifiche sul ruolo del microambiente tumorale e osteomidollare (ovvero l'area circostante le cellule WM) nel supportare la crescita di cellule maligne. Sono necessari ulteriori studi per definire meglio le componenti di questo microambiente, nonché il suo contributo alla progressione della malattia e alla resistenza alle terapie;
- **gammopatia monoclonale di incerto significato IgM (IgM-MGUS):** sebbene diversi pazienti con la IgM-MGUS (la condizione che precede la WM) presentino mutazioni di MYD88, è improbabile che la sola presenza di MYD88 mutato spieghi la progressione a WM, dati i reperti dai modelli animali della malattia. Una comprensione delle modifiche sia genetiche, sia di altro tipo che si presentano durante la progressione a decorso lento e quindi nella WM attiva potrebbe permettere di identificare i pazienti a rischio di progressione e gli interventi in grado di prevenirla o possibilmente sopprimerla.

A partire dal 2015 e fino a oggi, l'IWMF ha emanato annualmente richieste di proposte, conformi alle linee guida Research Roadmap, destinate a circa 300 ricercatori e ha finanziato numerose e importanti proposte promettenti.

Sopravvivenza

I progressi compiuti nel trattamento della macroglobulinemia di Waldenström hanno portato a un generale miglioramento dell'aspettativa di vita per chi convive con questa malattia. Alcuni soggetti hanno sperimentato una risposta duratura alle terapie, mentre altri continuano a tenere sotto controllo la patologia con trattamenti continuativi. Una vita più lunga per i pazienti WM comporta ovviamente nuove sfide: gestire gli effetti collaterali a lungo termine collegati alle terapie (affaticamento, maggiore rischio di infezioni, neuropatie, deterioramento delle capacità cognitive, ecc.), ma anche affrontare i problemi di carattere emotivo, sociale, professionale e finanziario che possono perdurare nel tempo.

Migliorare il più possibile la qualità della vita durante il lungo viaggio rappresentato dalla macroglobulinemia di Waldenström è l'elemento chiave per il benessere complessivo del paziente e richiede la partecipazione attiva dei malati stessi, di chi si prende cura di loro e dello staff medico. Le aree fondamentali su cui agire includono uno stile di vita sano (alimentazione, esercizio fisico, riposo, ecc.), sistemi di aiuto, consulenza psicologica, gestione del dolore, impiego delle risorse economiche e lavorative. Idealmente, l'obiettivo è quello di vivere bene, non solo sopravvivere, nell'ambito dell'esperienza individuale della malattia.

Cos'è l'IWMF

L'IWMF (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, Fondazione internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenstrom) 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 ed informare chiunque si trovi ad affrontare la WM mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura."

L'IWMF e le sue affiliate a livello internazionale offrono numerosi servizi per aiutare i malati e le loro famiglie a comprendere e affrontare la macroglobulinemia di Waldenström: una rete di Gruppi di supporto, forum di discussione online, LIFELINE – una linea di assistenza telefonica e via e-mail fornita dai nostri volontari e la rivista trimestrale dell'IWMF, *Torch*.

Mettiamo a disposizione dei pazienti e dei professionisti del settore sanitario i nostri Info Paks, pacchetti informativi che forniscono notizie interessanti e utili sulla WM e l'adesione all'IWMF. Gli Info Paks sono gratuiti, sono disponibili in diverse lingue oltre all'inglese e possono essere scaricati subito dal nostro sito web o inviati su richiesta presentata tramite il nostro sito web o presso i nostri uffici.

Incoraggiamo sempre i malati di WM e chi li assiste a partecipare al nostro Educational Forum (Forum formativo) annuale, che offre un'opportunità unica nel suo genere per conoscere le ultime novità nell'ambito della ricerca e delle terapie contro la WM e per fare rete con gli altri malati. L'Educational Forum si tiene a rotazione in diverse zone degli Stati Uniti, anche se molte organizzazioni affiliate alla Fondazione organizzano a loro volta forum di discussione periodici nei loro paesi.

Maggiori informazioni sulla macroglobulinemia di Waldenström, assieme a questi e a numerosi altri servizi offerti dall'IWMF, sono disponibili sul sito www.iwmf.com. L'elenco delle organizzazioni internazionali affiliate alla Fondazione e i loro siti/contatti sono disponibili alla pagina www.iwmf.com/about-us/international-affiliates.

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 in 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.

Ringraziamenti

L'IWMF ringrazia sentitamente il dott. Jorge J. Castillo, del Dana-Farber Cancer Institute in Boston, MA, per la revisione degli aspetti medici di questa pubblicazione.

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. 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.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Aggiornato dicembre 2021