

Scheda informativa: pazienti giovani affetti dalla macroglobulinemia di Waldenstrom

La macroglobulinemia di Waldenstrom (WM) è un linfoma raro e indolente che tipicamente viene diagnosticato in pazienti anziani, con un'età mediana alla diagnosi di circa 73 anni. I pazienti giovani affetti da WM costituiscono un sottogruppo ristretto di pazienti con questa neoplasia.

Meno del 10% dei pazienti affetti da WM ha meno di 50 anni e il 25% ha meno di 60 anni al momento della diagnosi; ne consegue che questi pazienti sono spesso sottorappresentati nella letteratura e negli studi clinici. I pazienti più giovani hanno generalmente una migliore riserva organica e funzionale, vale a dire una migliore capacità di ritornare con successo allo stato fisiologico originario dopo periodi di stress, rispetto ai pazienti più anziani, cosa che gli permette di tollerare meglio la terapia. Il decorso della malattia e del trattamento della WM è pertanto diverso nei pazienti più giovani rispetto a quelli più anziani, che spesso presentano un tasso più elevato di comorbidità o altre condizioni di salute e non sono in grado di tollerare regimi di trattamento più aggressivi.

Oltre alla mancanza di studi specificamente dedicati a valutare pazienti giovani con la WM, molti dei dati disponibili precedono l'uso diffuso degli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), il che limita le conclusioni che possono essere tratte e applicate nel contesto dei trattamenti moderni.

Questa scheda informativa riassume i dati attualmente disponibili e le informazioni rilevanti per i pazienti giovani con WM. La maggior parte degli studi fissa a 50 anni l'età limite per la definizione di paziente giovane affetto da WM, per quanto si tratta comunque di una definizione arbitraria (Nelson et al. 2013; Kyle et al. 2012). Ai fini della presente scheda informativa, questa è la definizione che utilizzeremo, salvo diversa indicazione.

EPIDEMIOLOGIA DELLA WM

- La WM è un disturbo raro con un'incidenza di circa tre persone per milione all'anno, con 1.400 nuovi casi diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti.
- Circa il 60% dei pazienti è di sesso maschile.
- La WM è molto più comune nella popolazione caucasica rispetto ad altri gruppi. In particolare, è poco comune nelle popolazioni di colore, che rappresentano circa il 5% dei casi, e negli individui provenienti dal Messico o con famiglie originarie del Messico.
- I familiari di primo grado di pazienti con WM hanno una frequenza di sviluppo della WM superiore al previsto, anche se il rischio assoluto rimane basso. In un ampio database, la diagnosi di WM era 15,8 volte superiore tra i parenti di primo grado rispetto alla popolazione generale.

PRESENTAZIONE CLINICA NEI GIOVANI CON WM

Scheda informativa: pazienti giovani affetti dalla macroglobulinemia di Waldenstrom

- In uno studio su giovani con WM (età inferiore a 55 anni), la maggior parte dei pazienti (70%) era asintomatica alla presentazione. (Varettoni et al. 2020)
- Tuttavia, i pazienti giovani con WM che erano sintomatici al momento della diagnosi tendevano a presentare tassi più elevati di linfonodi ingrossati (linfadenopatia), milza ingrossata (splenomegalia), sintomi di iperviscosità (aumento dello spessore del sangue) e livelli sierici di IgM rispetto ai pazienti più anziani. È possibile che, data la loro migliore riserva organica e funzionale, i pazienti più giovani siano in grado di compensare meglio gli stress fisiologici della malattia precoce, presentando quindi più tardi caratteristiche più avanzate. (Piccirillo et al. 2008)
- La proporzione di WM smoldering (asintomatica), il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio della terapia di prima linea e il punteggio IPSSWM (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia) corretto in base all'età al momento dell'inizio della terapia erano simili tra i pazienti anziani (più di 65 anni) e quelli più giovani (meno di 50 anni). (Chohan et al. 2023) L'IPSSWM è uno strumento prognostico utilizzato per stimare la probabilità di sopravvivenza nei pazienti con WM e tiene conto di diversi fattori clinici e di laboratorio, come l'età, i livelli di emoglobina, la conta delle piastrine, i livelli di beta-2 microglobulina e i livelli di proteine monoclonali sieriche. (Morel et al. 2009)
- Tra i pazienti con una anamnesi familiare documentata, l'incidenza della WM familiare era del 13% nei pazienti più giovani (meno di 50 anni), valore statisticamente simile all'incidenza del 9% nei pazienti più anziani (più di 65 anni). (Chohan et al. 2023)
- Valutando la gravità/rischio della malattia, la maggior parte dei pazienti giovani presentava un rischio di morte molto basso o basso (92%) secondo il punteggio IPSSWM corretto in base all'età, mentre una frazione minore presentava un rischio intermedio (8%). (Varettoni et al. 2020) L'IPSSWM corretto in base all'età tiene conto dell'età e dei livelli di beta-2 microglobulina, LDH e albumina. (Kastritis et al. 2019)
- La prevalenza della mutazione MYD88 L265P (90%) e delle mutazioni CXCR4 (44%) nei pazienti giovani era simile alla prevalenza attesa per questa malattia e non era diversa rispetto ai pazienti anziani. (Babwah et al. 2019; Chohan et al. 2023)

PROGNOSI NEI GIOVANI PAZIENTI

- Nel complesso, esistono pochissimi studi che valutano gli esiti della popolazione più giovane affetta da WM e i dati disponibili sono confusi a causa della potenziale sovrastima della sopravvivenza dovuta all'inclusione di pazienti con WM in fase smoldering. (Pophali et al. 2019)

Scheda informativa: pazienti giovani affetti dalla macroglobulinemia di Waldenstrom

- La sopravvivenza stimata dei pazienti più giovani affetti da WM è molto più lunga rispetto a quella dei pazienti più anziani. Nei pazienti con WM sintomatica che richiedono trattamento, uno studio ha dimostrato che dieci anni dopo il trattamento di prima linea, l'86% dei pazienti di età inferiore a 45 anni e il 74% di quelli di età inferiore a 50 anni erano vivi, rispetto al 31% dei pazienti più anziani (oltre 65 anni). Complessivamente, i pazienti giovani affetti da WM hanno una prognosi eccellente con regimi di trattamento chemioimmunoterapici (meno del 2% dei pazienti sono stati trattati con inibitori di BTK in questo studio).(Babwah et al. 2019) (Chohan et al. 2023)
- I pazienti più giovani con WM (meno di 50 anni) avevano una sopravvivenza globale (OS) significativamente maggiore rispetto ai pazienti più anziani (più di 65 anni), probabilmente grazie al contesto di una migliore riserva funzionale e di un minor numero di comorbidità.(Piccirillo et al. 2008) Tuttavia, mentre solo la metà dei decessi nel gruppo di pazienti anziani era correlata alla WM, oltre il 90% dei decessi nei pazienti più giovani era correlato alla WM.(Chohan et al. 2023)

INIZIAZIONE DEL TRATTAMENTO NEI GIOVANI CON WM

- La maggior parte dei pazienti giovani con WM (meno di 45 anni) non ha avuto bisogno di un trattamento al momento della diagnosi, ma ha richiesto l'inizio del trattamento a una mediana di 2,5 anni dalla diagnosi.(Babwah et al. 2019)

CONSIDERAZIONI UNICHE SUL TRATTAMENTO PER I GIOVANI CON WM

- Nonostante le differenze negli esiti, la strategia di trattamento ottimale per i pazienti più giovani non è ben definita.
- Nei pazienti più giovani, con un'aspettativa di vita più lunga, è fondamentale considerare una strategia di trattamento a lungo termine tesa a massimizzare gli intervalli liberi da trattamento e ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali persistenti o tardivi della terapia. Il modo più semplice per raggiungere questi obiettivi consiste nel garantire che il trattamento venga somministrato solo quando è assolutamente necessario (distanziando/ritardando il più possibile i trattamenti). La gestione della WM nei pazienti più giovani va affrontata come una maratona, non come uno sprint.
- La profondità della risposta ottenuta con il trattamento sembra essere correlata a un miglioramento della sopravvivenza.(Perera et al. 2021) Mentre i pazienti più anziani, con un tasso più elevato di comorbidità, potrebbero non tollerare terapie più aggressive (associate a un tasso più elevato di risposte più profonde), i pazienti più giovani potrebbero invece trarne

Scheda informativa: pazienti giovani affetti dalla macroglobulinemia di Waldenstrom

il massimo beneficio. Studi per esplorare questo approccio non sono ancora stati condotti e i pazienti più giovani dovrebbero lavorare a stretto contatto con i loro medici per definire la strategia di trattamento più adatta.

- I pazienti più giovani hanno maggiori probabilità di essere candidati al trapianto autologo di cellule staminali e questo trattamento non dovrebbe essere automaticamente escluso. La preparazione è importante e la raccolta delle cellule staminali dovrebbe far parte del piano di trattamento nelle prime fasi del decorso della malattia. Con la disponibilità di nuove e migliori terapie, il trapianto di cellule staminali sta diventando un'opzione meno rilevante, ma è meglio prepararsi e tenersi comunque pronti ad affrontarlo predisponendo la raccolta di cellule staminali, piuttosto che ritrovarsi a non poter ricorrere a opzione disponibile, se mai fosse necessario.
- I pazienti più giovani con WM costituiscono un gruppo di pazienti unico di una malattia già di per sé rara e in quanto tali dovrebbero sempre prendere in considerazione il parere di un esperto per quanto riguarda la gestione della malattia.

CONVIVERE CON LA WM

- Essere un paziente con WM significa vivere e convivere con questa malattia. Al momento della diagnosi, i pazienti più giovani affetti da WM tendono ad avere priorità diverse rispetto ai pazienti più anziani, come il lavoro e la carriera professionale, le esigenze familiari e la necessità di doversi prendere cura di figli piccoli o di altri familiari più anziani, una situazione finanziaria meno stabile, ecc.
- Ogni paziente ha una situazione psicosociale unica che non va trascurata. Possono esserci preoccupazioni del modo in cui la diagnosi di MM può influenzare il paziente e la sua famiglia. Queste paure e preoccupazioni sono normali.
- Se sei un paziente giovane, parlare con un membro dell'equipe sanitaria può aiutarti ad affrontare questi timori e a metterti in contatto con il supporto disponibile. Dopo la diagnosi di MM ci si può sentire emotivamente sopraffatti: non esitare a parlarne con il tuo medico. Il medico che ti segue può metterti in contatto con i servizi di supporto e può offrire scelte terapeutiche per problemi specifici o indirizzarti a un professionista della salute mentale.
- Oltre all'equipe sanitaria, esistono numerosi gruppi e organizzazioni di supporto, per esempio la International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF), la Leukemia & Lymphoma Society (LLS), l'American Cancer Society e il National Comprehensive Cancer Network (NCCN®), che forniscono risorse e collegamenti con altri pazienti che affrontano le stesse sfide.
- Per vivere con la WM è importante:

Scheda informativa: pazienti giovani affetti dalla macroglobulinemia di Waldenstrom

- **Mantenersi attivi:** gli studi dimostrano che le persone attive reagiscono meglio di coloro che trascorrono gran parte della giornata a letto o su una sedia. In uno studio condotto su pazienti affetti da linfoma, coloro che svolgevano attività fisica per almeno 150 minuti alla settimana hanno ottenuto risultati migliori con il trattamento e sono vissuti più a lungo. Qualsiasi attività, anche solo cinque minuti, è meglio di niente.
- **Seguire una dieta equilibrata:** una dieta sana con almeno cinque porzioni giornaliere di frutta e verdura può aiutare a mantenersi in linea e a conservare energie. La quantità di proteine IgM nel sangue non è influenzata dalla quantità di proteine presenti nella dieta. Non è necessario limitare l'apporto di proteine nella dieta. Non è noto se una determinata dieta possa ridurre il rischio di progressione del linfoma o di mancata risposta al trattamento.
- **Riposare a sufficienza:** dormire bene ed evitare la stanchezza durante il giorno riposando o dormendo tra un'attività e l'altra. La maggior parte degli adulti ha bisogno di sette-nove ore di sonno a notte.
- **Trovare una "nuova normalità":** la diagnosi di WM è spesso accompagnata dalla sensazione che la propria vita sia cambiata e ansia, depressione, rabbia e senso di colpa sono emozioni spesso comuni. È importante condividere i propri sentimenti per affrontare la diagnosi di cancro. Spesso i pazienti trovano utile aprirsi con parenti, amici o altri pazienti che stanno affrontando le stesse sfide. È inoltre importante condividere con l'equipe sanitaria i propri sentimenti, soprattutto se questi sono opprimenti. Esiste un gruppo di sostegno dell'IWMF per i giovani pazienti affetti da WM; contatta l'IWMF per maggiori dettagli sulla partecipazione a questo gruppo.

RIFERIMENTI

- Babwah, A., J. Gustine, K. Meid, T. Dubeau, L. Xu, G. Yang, Z. R. Hunter, S. P. Treon, and J. J. Castillo. 2019. 'Long survival in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia diagnosed at a young age', *Br J Haematol*, 185: 799-802.
- Castillo, J. J., A. J. Olszewski, S. Kanan, K. Meid, Z. R. Hunter, and S. P. Treon. 2015. 'Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database', *Br J Haematol*, 169: 81-9.
- Chohan, K. L., J. Paludo, N. Vallumsetla, D. Larson, R. L. King, R. He, W. Gonsalves, D. Inwards, T. E. Witzig, A. Swaika, T. Jain, N. Leung, S. Ailawadhi, C. B. Reeder, M. Q. Lacy, S. V. Rajkumar, S. Kumar, R. A. Kyle, M. A. Gertz, S. M. Ansell, and P. Kapoor. 2023. 'Survival trends in young patients with Waldenstrom macroglobulinemia: Over five decades of experience', *Am J Hematol*, 98: 432-39.

Scheda informativa: pazienti giovani affetti dalla macroglobulinemia di Waldenstrom

- Kastritis, E., P. Morel, A. Duhamel, M. Gavriatopoulou, M. C. Kyrtsionis, E. Durot, A. Symeonidis, K. Laribi, E. Hatjiharissi, L. Ysebaert, A. Vassou, N. Giannakoulas, G. Merlini, P. Repousis, M. Varettoni, E. Michalis, B. Hivert, M. Michail, E. Katodritou, E. Terpos, V. Leblond, and M. A. Dimopoulos. 2019. 'A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia', *Leukemia*, 33: 2654-61.
- Kyle, R. A., J. T. Benson, D. R. Larson, T. M. Therneau, A. Dispenzieri, S. Kumar, L. J. Melton, and S. V. Rajkumar. 2012. 'Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results', *Blood*, 119: 4462-66.
- Morel, P., A. Duhamel, P. Gobbi, M. A. Dimopoulos, M. V. Dhodapkar, J. McCoy, J. Crowley, E. M. Ocio, R. Garcia-Sanz, S. P. Treon, V. Leblond, R. A. Kyle, B. Barlogie, and G. Merlini. 2009. 'International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia', *Blood*, 113: 4163-70.
- Nelson, Sydney , Lawrence H. Boise, Jonathan L. Kaufman, Leonard T Heffner, Nishi N Shah, Mary Jo Lechowicz, Sagar Lonial, and Ajay K. Nooka. 2013. *Changing Epidemiology and Improved Survival In Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia: Review Of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data*.
- Perera, Nirosha D., Jithma P. Abeykoon, Jorge J. Castillo, Joshua Gustine, Marzia Varettoni, Alessandra Tedeschi, Chiara Cavalloni, Anna Maria Frustaci, Matthew J. Maurer, Prashant Kapoor, Thomas Matthew Habermann, Thomas E. Witzig, Robert A. Kyle, Morie A. Gertz, Steven P. Treon, Stephen M. Ansell, and Jonas Paludo. 2021. 'Prognostic impact of depth of response in Waldenström macroglobulinemia patients treated with fixed duration chemoimmunotherapy', *Journal of Clinical Oncology*, 39: 8049-49.
- Piccirillo, J. F., A. Vlahiotis, L. B. Barrett, K. L. Flood, E. L. Spitznagel, and E. W. Steyerberg. 2008. 'The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum', *Crit Rev Oncol Hematol*, 67: 124-32.
- Pophali, P. A., A. Bartley, P. Kapoor, W. I. Gonsalves, A. A. Ashrani, A. L. Marshall, M. A. Siddiqui, R. A. Kyle, and R. S. Go. 2019. 'Prevalence and survival of smoldering Waldenstrom macroglobulinaemia in the United States', *Br J Haematol*, 184: 1014-17.
- Varettoni, M., A. Ferrari, A. M. Frustaci, V. V. Ferretti, R. Rizzi, M. Motta, F. Piazza, M. Merli, G. Benevolo, C. Visco, L. Laurenti, S. Ferrero, M. Gentile, V. Del Fabro, A. Abbadessa, C. Klersy, P. Musto, N. Fabbri, M. Deodato, I. Dogliotti, C. Greco, A. Corbingi, S. Luminari, and L. Arcaini. 2020. 'Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies', *Am J Hematol*, 95: 1473-78.

Scheda informativa: pazienti giovani affetti dalla macroglobulinemia di Waldenstrom

- Wang, H., Y. Chen, F. Li, K. Delasalle, J. Wang, R. Alexanian, L. Kwak, L. Rustveld, X. L. Du, and M. Wang. 2012. 'Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study', *Cancer*, 118: 3793-800.
- Yin, X., L. Chen, F. Fan, H. Yan, Y. Zhang, Z. Huang, C. Sun, and Y. Hu. 2020. 'Trends in Incidence and Mortality of Waldenstrom Macroglobulinemia: A Population-Based Study', *Front Oncol*, 10: 1712.

RINGRAZIAMENTI

L'IWMF ringrazia il Dr. Jonas Paludo, Professore Assistente di Medicina e Oncologia e membro dei Gruppi di Malattie dei Linfomi, Terapia Cellulare e Trapianto di Cellule Staminali presso la Mayo Clinic di Rochester, Minnesota, per essere stato il principale autore di questa scheda informativa dell'IWMF, in collaborazione con il Gruppo Internazionale di Supporto ai Giovani con MM dell'IWMF e con Michelle Postek, Manager, Informazioni e Supporto, Ufficio dell'IWMF.

L'IWMF riconosce il prezioso contributo alle proprie conoscenze pubblicate in materia di WM da parte dell'International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWW) e della National Comprehensive Cancer Network (NCCN®).

COS'È L'IWMF

L'IWMF (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, Fondazione internazionale per la lotta alla macroglobulinemia di Waldenstrom) è un'organizzazione non-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 per migliorare gli esiti nei pazienti mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura".

Maggiori informazioni sulla macroglobulinemia di Waldenström, sui servizi e sul supporto offerti da IWMF e dalle organizzazioni a essa affiliate sono disponibili sul sito www.iwmf.com.

L'attività dell'IWMF si avvale di donazioni per portare avanti la sua missione, per questo il vostro aiuto è sempre molto apprezzato. La sede delle attività della Fondazione si trova 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.



Scheda informativa: pazienti giovani affetti dalla macroglobulinemia di Waldenstrom

Le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti devono utilizzare le informazioni qui fornite 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 aver consultato uno specialista.

La realizzazione della presente scheda informativa è stata resa possibile da Pharmacyclics, una Società AbbVie e Janssen Biotech, Inc.

