

La Macroglobulinemia di Waldenström

Domande e Risposte





La Macroglobulinemia di Waldenström

Domande e risposte

Dichiarazione di vision di IWMF

Supportare chiunque abbia a che fare con la Macroglobulinemia di Waldenström mentre si accrescono i progressi della ricerca per ottenerne la guarigione.

Dichiarazione di mission di IWMF

Offrire mutuo supporto e incoraggiamento alla comunità della Macroglobulinemia di Waldenström e ad altri che abbiano un interesse riguardo alla patologia.

Fornire informazioni e programmi educazionali utili a indirizzare le preoccupazioni dei pazienti.

Promuovere e supportare la ricerca che conduce a migliori terapie e, in ultimo, alla guarigione.

Publicato da International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Queste informazioni sono fornite gratuitamente. Ti chiediamo di prendere in considerazione di aderire e/o dare un contributo a IWMF per permetterci di continuare a fornire materiali come questo e di promuovere la ricerca al fine di ottenere sempre migliori trattamenti e la guarigione per Macroglobulinemia di Waldenström. Puoi aderire e/o dare un contributo sul nostro sito web, www.iwmf.com, oppure puoi spedire un'offerta a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328

IWMF è un'Organizzazione Non Profit esente da tassazione, Fed ID # 54-1784426.

Revisione 2017



Traduzione in italiano validata da Annamaria Nosari
per il Gruppo di Supporto Pazienti WM-Italy

Associazione Malattie del Sangue Onlus
Ematologia Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
Piazza Ospedale Maggiore 3 - 20162 Milano
wm_it@malattiedelsangue.org
www.malattiedelsangue.org

PREFAZIONE

Questa edizione 2017 di *Domande e Risposte* è pubblicata dall'International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWWMF), un'organizzazione senza scopo di lucro fondata nel 1994 da Arnold Smokler. La IWWMF è stata fondata per offrire mutuo supporto e incoraggiamento alla comunità di pazienti colpiti dalla Macroglobulinemia di Waldenström e a coloro che sono interessati per vari motivi alla malattia, per fornire informazioni e programmi formativi che affrontino le preoccupazioni dei pazienti e per promuovere e sostenere la ricerca che mira a trattamenti migliori e, in ultima istanza, alla guarigione. Qualunque contributo, deducibile dalle imposte, è gradito e ben accetto. Sulla copertina di questa brochure si trovano le informazioni su come contattare la IWWMF.

Domande e Risposte è stato pubblicato per la prima volta nell'agosto 2003. Mary Ann Foote, PhD, ha collaborato alla stesura del testo originale. La IWWMF ringrazia sentitamente David Agus, MD, Morie Gertz, MD, Robert Kyle, MD e Alan Saven, MD, per la revisione del testo originale e Robert Kyle, MD, per la revisione dei successivi aggiornamenti. La brochure è stata aggiornata nel 2010, nel 2014 e nel 2017.

Copyright IWWMF, 2003, 2010, 2014, 2017

Aggiornamento 2010

Aggiornamento 2014

Aggiornamento 2017

INDICE

INTRODUZIONE.....	7
CHE COS'È LA MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM? (WM)....	7
CHE COSA SONO LE CELLULE EMATICHE? COME SI MODIFICANO NELLA WM?	8
QUAL È LA PREVALENZA DELLA WM?.....	10
QUAL È LA PROGNOSI DELLA WM?	11
ESISTONO FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DELLA WM?	12
QUALI SONO I SEGNI E I SINTOMI DELLA WM?.....	13
COME VIENE DIAGNOSTICATA E MONITORATA LA WM?	17
COME VIENE TRATTATA LA WM?	19
QUALI SONO LE TERAPIE EMERGENTI NELLA WM?	31
COME VIENE MISURATA LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO?	33
CHE COSA SONO I TRIAL CLINICI? NE ESISTONO PER LA WM?.....	34
CHE COSA POSSONO FARE I PAZIENTI PER AIUTARE SE STESSI?	35
QUALI ALTRE RISORSE SONO DISPONIBILI?.....	37
GLOSSARIO	42
NOTE BIBLIOGRAFICHE	50

INTRODUZIONE

Domande e Risposte mira ad affrontare le domande più diffuse sulla Macroglobulinemia di Waldenström (Waldenström's Macroglobulinemia, WM) per le persone affette dalla malattia, le loro famiglie, gli amici e tutte le altre persone interessate. Coloro che hanno appena ricevuto la diagnosi possono avere interesse a leggere la pubblicazione dall'inizio alla fine, mentre coloro che hanno una maggior familiarità con la malattia possono concentrarsi su una problematica specifica.

Per poter rispondere alle domande su questa patologia è necessario ricorrere ad alcuni termini che potrebbero non essere familiari per alcuni lettori. I termini specialistici sono scritti in corsivo quando vengono utilizzati per la prima volta e sono spiegati nel "Glossario" che si trova alla fine di questa brochure. Se i lettori avessero altre domande che non compaiono in questa brochure o desiderano ulteriori spiegazioni su un argomento particolare, devono rivolgersi a un operatore sanitario.

CHE COS'È LA MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM (WM)?

La Macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un raro tumore dei leucociti (globuli bianchi) definita dalle classificazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e del Revised European American Lymphoma (REAL) come linfoma linfoplasmocitico, un tipo di linfoma non Hodgkin a linfociti B (cellule B). Viene spesso paragonata ad altri tumori dei leucociti, soprattutto alla leucemia linfatica cronica e al mieloma multiplo. Una caratteristica distintiva della malattia è la presenza di elevati valori di un'immunoglobulina denominata IgM, definita anche paraproteina IgM o IgM monoclonale.¹

Il Dr. Jan Gosta Waldenström descrisse per la prima volta la malattia che porta il suo nome nel 1944. Egli discusse il caso di due pazienti con sanguinamenti orali e nasali e alterazioni della retina. I pazienti presentavano anche ingrossamento dei linfonodi e diversi valori di laboratorio anomali, tra cui bassi livelli di emoglobina e della conta piastrinica e un aumento di una proteina sconosciuta che venne più tardi identificata come IgM.

Nonostante i progressi della ricerca, non è stata ancora trovata una cura per la WM. Diversamente da molti tumori per i quali la precocità della diagnosi e del trattamento sono importanti per la sopravvivenza, la WM è di solito un tumore a decorso indolente (a lenta progressione), che può essere gestito in modo efficace per anni con un trattamento adeguato e spesso dà al paziente il tempo necessario per ricercare un parere medico competente, incluso un secondo consulto. Sono disponibili molteplici opzioni terapeutiche, ma attualmente non esiste un “gold standard terapeutico”. I trattamenti vengono adattati ai particolari sintomi della malattia, all’urgenza di tenerla sotto controllo, all’età e allo stato di salute generale del paziente.

CHE COSA SONO LE CELLULE EMATICHE? COME SI MODIFICANO NELLA WM?

Per comprendere questa rara malattia è necessario capire la composizione del sangue, brevemente descritta in questo paragrafo. Ulteriori informazioni sul sangue, sulle sue componenti e sulle analisi relative si possono trovare nella pubblicazione Waldenstrom’s Macroglobulinemia Medical Tests (Test medici nella Macroglobulinemia di Waldenstrom), disponibile sul sito della IWWMF, www.iwwmf.com.

Il sangue consta di una componente liquida e di una componente solida. La componente liquida (il plasma) contiene proteine quali le immunoglobuline, i fattori della coagulazione, gli ormoni e l’albumina, nonché elettroliti come il sodio, il cloro, il potassio, il calcio e il magnesio. Quando il plasma coagula, la componente liquida residua viene chiamata siero. La componente solida del sangue contiene le cellule ematiche, ovvero i globuli rossi (eritrociti), i globuli bianchi (leucociti) e le piastrine (trombociti).

I diversi tipi di cellule ematiche svolgono funzioni diverse. I globuli rossi trasportano l’ossigeno dai polmoni alle altre aree del corpo. L’emoglobina è una proteina di grosse dimensioni contenente ferro che si trova negli eritrociti ed è una molecola deputata al trasporto di ossigeno. Le piastrine contribuiscono alla coagulazione del sangue. Quando un vaso sanguigno si rompe, le piastrine si legano alla superficie danneggiata, si aggregano e contribuiscono ad arrestare il sanguinamento. Sia i globuli rossi che le piastrine si trovano fundamentalmente nel sangue, mentre alcuni tipi di globuli bianchi non si trovano solo nel sangue ma sono presenti anche

in altri tessuti corporei. La funzione principale di tutti i globuli bianchi è l'eliminazione di sostanze estranee quali batteri, virus e funghi dall'organismo. I neutrofilii, gli eosinofili, i basofili, i monociti, i macrofagi, i linfociti T (cellule T), le cellule natural killer e i linfociti B (cellule B) sono tipi diversi di globuli bianchi.

I globuli rossi, le piastrine e i globuli bianchi originano da cellule ematiche progenitrici chiamate cellule staminali ematopoietiche. Queste cellule staminali sono particolari poiché sono anche in grado di produrre altre cellule staminali ematiche. Il processo di formazione delle cellule ematiche, denominato ematopoiesi, è illustrato nella Figura 1.

L'ematopoiesi avviene principalmente nel midollo osseo, un tessuto spugnoso che si trova all'interno delle ossa. Alla nascita, l'ematopoiesi ha luogo in tutte le ossa. Nell'età adulta, invece, avviene solo nella colonna vertebrale (vertebre), nelle coste, nel cranio, nelle anche, nelle spalle, nello sterno e nelle ossa lunghe (femore e omero).

I pazienti con WM possono andare incontro a una capacità ridotta di produrre uno o più tipi di cellule ematiche nel midollo osseo in quanto le cellule linfoplasmocitoidi della WM infiltrano il midollo osseo, interferendo con la normale ematopoiesi.

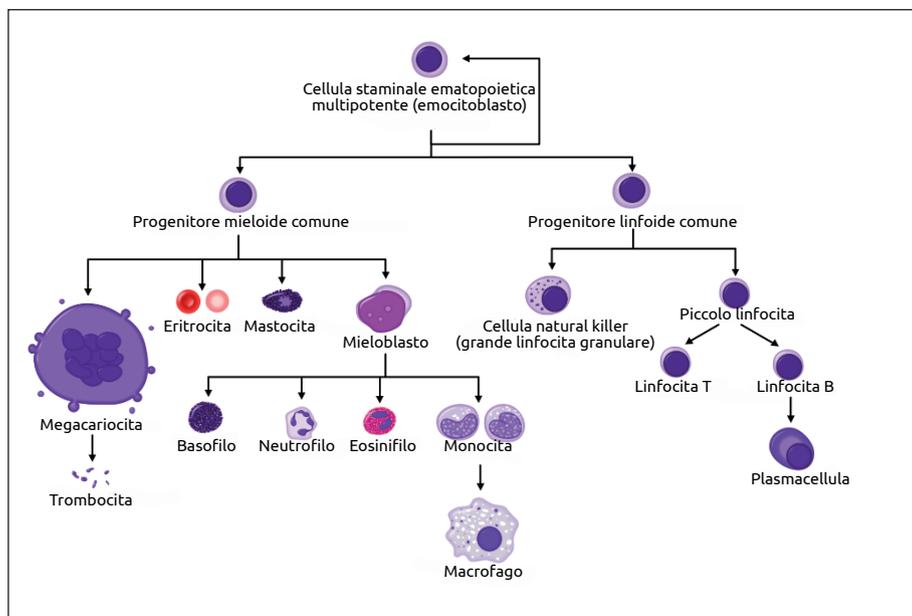


Figura 1. Ematopoiesi, il processo di differenziazione delle cellule ematiche.

Normalmente, i linfociti B si differenziano in *plasmacellule* come mostrato nella Figura 1. Il ruolo delle plasmacellule è la secrezione delle immunoglobuline (denominate anche *anticorpi*), che sono proteine prodotte quando nell'organismo viene identificata una sostanza estranea o *antigene*. Le immunoglobuline ricoprono l'agente estraneo affinché altri tipi di globuli bianchi possano eliminarlo. Sono state identificate cinque classi di immunoglobuline: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

Nella WM, il normale sviluppo di un linfocita B è alterato subito prima della differenziazione in plasmacellula, determinando la cellula linfoplasmocitoide tipica della malattia, che prolifera invece di andare incontro alla normale morte cellulare programmata.

L'immunoglobulina IgM, che nella WM viene prodotta in eccesso, è l'immunoglobulina prevalente nelle prime fasi di un'infezione. Viene denominata macroglobulina a causa delle sue dimensioni (è infatti la più grande delle immunoglobuline) che spiegano perché questa globulina può causare un aumento della densità del sangue nei pazienti affetti da WM. I pazienti spesso presentano una diminuzione delle immunoglobuline normali per motivi non completamente compresi.

Questa IgM circolante in eccesso può interferire con una o più analisi di laboratorio effettuate mediante analizzatori automatici in fase liquida, o precipitando durante l'analisi, o a causa di proprietà di legame specifiche. Gli artefatti più comuni sono un valore basso del colesterolo HDL, un valore elevato di bilirubina, così come una misurazione alterata del fosfato inorganico. Altri esempi comprendono l'interferenza con la misurazione del colesterolo LDL, della proteina C reattiva, dell'antistreptolisina-O, della creatinina, del glucosio, dell'azoto ureico, del ferro e del calcio inorganico. Questi eventi possono verificarsi nei pazienti i cui medici non sono consapevoli della presenza della proteina monoclonale sottostante o della sua possibile interferenza con questi test e potrebbero comportare una errata gestione dei pazienti affetti da gammopatia monoclonale, in particolare per quanto riguarda la misurazione del colesterolo HDL e LDL e la stima del rischio cardiovascolare. Per ottenere delle misurazioni accurate si può ricorrere a una nuova analisi dei campioni, utilizzando una metodica diversa o una diluizione del campione.

QUAL È LA PREVALENZA DELLA WM?

La WM è un tumore raro. Le analisi dei dati relativi ai nuovi casi di tumore negli Stati Uniti mostrano che i tumori ematologici, come la leu-

cemia, il linfoma e il mieloma multiplo, rappresentano circa il 10,2% di tutti i tumori, mentre la WM rappresenta solo circa lo 0,1%. Queste cifre vogliono dire che ogni anno, negli Stati Uniti, circa 1.700 persone ricevono la diagnosi di questa malattia, a fronte delle 249.000 diagnosi di tumore mammario e delle 181.000 diagnosi di tumore della prostata poste nel 2016.^{1,2}

QUAL È LA PROGNOSE DELLA WM?

Benché la WM non sia curabile in modo definitivo, nella maggior parte dei casi può essere trattata in modo efficace per assicurare una buona qualità di vita per molti anni. Nella maggior parte dei casi la WM è una patologia cronica a decorso indolente. Nei diversi studi la sopravvivenza mediana è variata da 5 a quasi 11 anni. Le cause principali di decesso in seguito a WM comprendono la progressione della malattia, la sua trasformazione in linfoma ad alto grado di malignità o complicanze della terapia. Tuttavia, poiché i pazienti con WM hanno un'età avanzata, molti di loro muoiono per cause non correlate alla malattia. La mortalità è associata allo sviluppo dei sintomi; la mortalità dei pazienti asintomatici è analoga a quella della popolazione generale, mentre è significativamente più elevata nei pazienti sintomatici.^{3,4}

La parola *prognosi* indica la previsione del probabile decorso di una condizione o di una malattia. Diversi studi hanno tentato di determinare i fattori che condizionano la prognosi dei pazienti con WM e uno studio internazionale ha sviluppato l'IPSS (International Prognostic Scoring System) per la Macroglobulinemia di Waldenström, ampiamente accettato. Questo studio non ha incluso i pazienti asintomatici che non avevano ancora ricevuto la terapia ma solo i pazienti che presentavano i sintomi della malattia. Sono stati identificati cinque fattori prognostici sfavorevoli: età avanzata (superiore ai 65 anni), livello di emoglobina pari o inferiore a 11,5 g/dl, conta piastrinica pari o inferiore a 100 K/ul, *beta-2 microglobulina* superiore a 3 mg/l e concentrazione sierica della proteina monoclonale IgM superiore a 7,0 g/dl (o 7.000 mg/dl). In base a questi fattori, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi. I pazienti a basso rischio presentavano non più di un fattore sfavorevole ed età inferiore o uguale a 65 anni; questi pazienti hanno avuto un tasso di sopravvivenza a 5 anni dell'87%. I pazienti a rischio intermedio presentavano due fattori prognostici sfavorevoli o età superiore a 65 anni e hanno avuto un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 68%. I pazienti ad alto rischio presentavano

tre o più fattori sfavorevoli e hanno avuto un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 36%.^{5,6}

Nel 2009 il Southwest Oncology Group ha identificato l'aumento della lattico deidrogenasi (LDH) sierica come ulteriore variabile in grado di influenzare la prognosi.⁷ Il normale intervallo di riferimento per la LDH è 104-333 IU/l.

In base a uno studio prospettico su 72 pazienti il livello dell'attività antigenica del fattore di von Willebrand (FVW) è stato identificato come fattore prognostico della malattia. Livelli elevati sono stati associati a una prognosi sfavorevole che non è migliorata con il controllo della malattia; mentre livelli bassi sono stati associati a un aumento del rischio di sanguinamento che tuttavia migliorava con la diminuzione dei livelli della IgM sierica. Il normale intervallo di riferimento per l'antigene del fattore di Willebrand è tra il 55 e il 200%.⁸ Si deve notare che i soggetti con gruppo sanguigno "0" possono avere valori plasmatici dell'antigene del fattore di von Willebrand inferiori rispetto ad individui con diverso gruppo sanguigno, così che soggetti apparentemente normali, con gruppo sanguigno "0" possono avere valori plasmatici tra il 40 e il 50%.

ESISTONO FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DELLA WM?

I fattori di rischio sono tutte quelle condizioni che incrementano la probabilità di sviluppare una malattia. Gli unici fattori di rischio che sono stati identificati in modo definitivo per la WM sono il sesso maschile, l'età avanzata, la razza bianca e una diagnosi di *gammopatia monoclonale di incerto significato* (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS*) di tipo IgM.

Il rischio è significativamente più elevato negli uomini rispetto alle donne e l'incidenza della malattia è maggiore negli anziani. L'età mediana alla diagnosi è 62 anni benché siano stati riportati casi di pazienti di 18 anni. L'incidenza annuale aumenta considerevolmente con l'aumentare dell'età. La razza sembra essere un fattore di rischio in quanto l'incidenza è più elevata tra i soggetti di razza bianca che in quelli di razza nera.⁹ Non sono disponibili dati affidabili per altre popolazioni.

I soggetti con MGUS di tipo IgM presentano un rischio aumentato di sviluppare la WM. In uno studio a lungo termine sulla MGUS di tipo IgM, l'incidenza di progressione verso la WM e le altre neoplasie linfoidi è stata del 10% a 5 anni, del 18% a 10 anni e del 24% a 15 anni.¹⁰

Diversi report suggeriscono una correlazione tra la WM e alcuni virus o con alcuni fattori genetici e ambientali. Dalla ricerca emerge una componente di suscettibilità familiare più significativa nella WM rispetto ad altri tumori che originano dai linfociti B e alcuni studi suggeriscono che quasi il 20% dei pazienti con WM ha parenti di primo grado affetti da WM o da patologie correlate ai linfociti B.^{11,12} Alcune evidenze mettono la malattia in relazione con una delezione parziale del cromosoma 6, benché questa anomalia non sia presente in tutti i casi di WM.¹³ In alcuni studi sono stati anche implicati fattori ambientali, quali l'esposizione a radiazioni e l'esposizione professionale al pellame, alla gomma, ai coloranti e alle tinture, come avviene in alcune malattie autoimmunitarie, e a virus come quello dell'epatite C. Tuttavia, nessuno di questi fattori si è dimostrato costantemente determinante per l'aumento del rischio.

Scoperte più recenti sulla biologia e la genetica della malattia indicano che una particolare mutazione in un gene è presente in circa il 90-95% dei pazienti con WM. Il gene implicato è denominato MYD88, sigla che sta per Myeloid Differentiation Primary Response 88, ovvero fattore di differenziazione mieloide 88. Una mutazione di questo gene induce il cambiamento di un aminoacido ed è denominata MYD88 L265P.¹⁴ Tale mutazione svolge un ruolo importante nella proliferazione e nella sopravvivenza delle cellule WM inducendo un'iper-espressione di proteine nelle vie di segnalazione cellulare implicate nello sviluppo e nell'attivazione dei linfociti B. Sono stati sviluppati, e continuano ad essere sviluppati, trattamenti che intervengono su alcune vie di segnalazione a valle di questo gene e che sembrano essere abbastanza efficaci nel tenere sotto controllo la malattia.

Sono in corso ricerche che mirano ad identificare ulteriori mutazioni genetiche nella WM e a chiarire il loro significato come potenziali fattori di rischio per lo sviluppo della malattia o come modificatori in grado di influenzarne la progressione. Un gene importante è CXCR4; diversi studi suggeriscono infatti che una sua mutazione è presente nel 40% dei pazienti e che può essere un fattore sfavorevole sia per la prognosi che per la risposta ad alcuni trattamenti.¹⁵

QUALI SONO I SEGNI E I SINTOMI DELLA WM?

La WM può provocare un'ampia varietà di segni e sintomi, il più comune dei quali è l'affaticamento conseguente all'*anemia*, causata da una riduzione del numero dei globuli rossi. Poiché i globuli rossi sono prodotti nel midollo osseo, la sua infiltrazione da parte delle cellule WM può in-

fluire negativamente sulla loro produzione. I segni e i sintomi caratteristici della WM sono elencati nella Tabella 1. La maggior parte è attribuibile alla proliferazione delle cellule linfoplasmocitoidi della WM o alla secrezione di IgM monoclonali.

Vi sono diverse condizioni che possono associarsi alla WM, anche se non costantemente. Si possono manifestare solo in alcuni pazienti. Esse comprendono la *sindrome da iperviscosità*, la *neuropatia periferica*, la *crioglobulinemia*, la *malattia da agglutinine fredde* e l'*amiloidosi*, tutte brevemente descritte più avanti.

La sindrome da iperviscosità è stata osservata in circa il 10-30% dei pazienti, a seconda dello studio, ed è una conseguenza dell'aumento di concentrazione delle IgM. Come riportato in precedenza, le molecole IgM sono grandi e contribuiscono all'aumento della densità del sangue. I segni e i sintomi di iperviscosità comprendono il sanguinamento cronico da naso, gengive e, meno comunemente, dall'apparato gastrointestinale; cefalea; ronzio nelle orecchie (acufeni); capogiri (vertigini); disturbi dell'udito; problemi visivi o perdita della vista; vene retiniche dilatate con aspetto "a catena di salsicce" e rigonfiamento della papilla ottica nel fondo oculare (papilledema). Nei casi gravi si possono sviluppare insufficienza cardiaca, sonnolenza, stupor e coma. I sintomi dell'iperviscosità si manifestano generalmente quando le concentrazioni di IgM sono superiori a 4000 mg/dl. Tuttavia, tali concentrazioni non sono necessariamente associate a iperviscosità, poiché esiste una variabilità considerevole nella quantità di IgM che possono produrre sintomi di iperviscosità in un soggetto.

La neuropatia periferica è una complicanza della WM comunemente

Sanguinamento anormale da gengive e naso	Vertigini
Diminuzione del numero dei globuli rossi	Sintomi neurologici
Ingrossamento del fegato	Disturbi visivi
Ingrossamento dei linfonodi	Debolezza
Ingrossamento della milza	Calo ponderale
Astenia	Sudorazioni notturne

Tabella 1. Segni e sintomi comuni della Macroglobulinemia di Waldenström

riscontrata; la sua incidenza varia in base allo studio, ma, in genere, è di circa il 20-30%. Le caratteristiche cliniche della neuropatia periferica sono soprattutto sensoriali, con parestesie, quali bruciore, sensazione di puntura, formicolio, intorpidimento, che in genere esordiscono a livello dei piedi. Le sensazioni sono di solito simmetriche, interessando ugualmente entrambi i piedi, e si estendono lentamente alle gambe, alle mani e alle braccia. La forza è spesso normale. Nella WM, la neuropatia periferica è di solito causata dal bersagliamento di specifici antigeni della guaina delle fibre nervose (mielina) da parte delle IgM circolanti, che esita nel malfunzionamento del nervo. I sintomi possono essere ridotti con gabapentin (Neurontin), pregabalin (Lyrica), amitriptilina (Elavil), oppiacei e altri. Questi farmaci riducono i sintomi ma non rallentano la progressione della neuropatia periferica. Il trattamento della neuropatia IgM-correlata consiste nella riduzione delle IgM circolanti, mediante plasmaferesi o terapia con rituximab, che verranno spiegate più approfonditamente nella sezione di questa pubblicazione intitolata “Come viene trattata la Macroglobulinemia di Waldenström?”

Il termine crioglobulinemia letteralmente significa “anticorpi freddi nel sangue” e si riferisce alle proprietà fisiche e chimiche dell’anticorpo coinvolto. Le crioglobuline precipitano a temperature inferiori alla temperatura corporea quindi ritornano in soluzione dopo riscaldamento. La crioglobulinemia è spesso dovuta a cause sconosciute ma in alcuni casi può associarsi a una malattia sottostante come la WM. Spesso, il tipo di crioglobulinemia associato alla WM non provoca sintomi finché la concentrazione degli anticorpi non raggiunge livelli elevati; a quel punto può produrre diversi sintomi poiché gli anticorpi precipitati ostruiscono fisicamente i vasi sanguigni di piccolo calibro. Quando sono presenti, i sintomi possono comprendere cianosi delle mani e dei piedi a causa del freddo, il fenomeno di Raynaud (dita delle mani e dei piedi che si sbiancano e si intorpidiscono con il freddo), porpora (segni cutanei di color rosso-violeaceo), sanguinamento, ulcere e gangrena alle dita delle mani e dei piedi. All’atto della diagnosi i pazienti affetti da WM devono essere esaminati per accertare un’eventuale crioglobulinemia, che può complicare il trattamento e influire sui risultati di altri esami di laboratorio.

La malattia da agglutinine fredde è talvolta confusa con la crioglobulinemia poiché entrambe le condizioni coinvolgono anticorpi (di solito del tipo IgM) che reagiscono a temperature più basse. Tuttavia, gli anticorpi responsabili della malattia da agglutinine fredde sono anticorpi specifici diretti contro proteine dei globuli rossi. Questa caratteristica è responsabile

di una delle sue principali manifestazioni: l'*anemia emolitica*. Le agglutinine fredde sono presenti naturalmente in quasi tutte le persone, ma a livelli talmente bassi che raramente causano problemi. Concentrazioni elevate possono causare anemia poiché i globuli rossi sono distrutti più velocemente di quanto il midollo osseo riesca a sostituirli. I segni e i sintomi clinici della malattia da agglutinine fredde variano in base alla gravità della malattia. Possono comprendere il fenomeno di Raynaud, dolore alle dita di mani e piedi, anemia, astenia, affanno respiratorio, ittero e urine scure a causa della presenza di emoglobina. Alcuni di questi sintomi, come il fenomeno di Raynaud, sono simili a quelli della crioglobulinemia, ma l'anemia emolitica non è una conseguenza delle crioglobuline.

Le amiloidosi costituiscono un gruppo di malattie causate dalla presenza di una proteina anomala chiamata amiloide in vari tessuti ed organi del corpo. La proteina amiloide forma fibre anomale che possono danneggiare alcuni tessuti ed organi o interferire con la loro normale funzionalità. La proteina può essere depositata in un'area localizzata o essere sistemica (in tutto il corpo). I tessuti e gli organi più comunemente interessati sono i reni, il cuore, l'apparato gastrointestinale, i nervi periferici e il fegato. I sintomi possono variare ampiamente, a seconda dei tessuti e degli organi interessati dai depositi della proteina anomala. I segni e i sintomi clinici dell'amiloidosi possono essere vaghi, come debolezza, astenia, calo ponderale, difficoltà di respirazione, sensazioni anomale a carico dei piedi, ingrossamento del fegato e/o della milza, sanguinamenti sottocutanei e anemia. Segni e sintomi più specifici potrebbero comprendere edema delle estremità, ingrossamento della lingua, sindrome del tunnel carpale, malassorbimento intestinale, ispessimento della cute, scompenso cardiaco congestizio inspiegato e insufficienza renale inspiegata.

I pazienti con WM possono avere un interessamento dei reni, dell'apparato gastrointestinale, degli occhi o della cute. Le lesioni ossee sono rare e riportate in meno del 5% dei casi. L'interessamento renale si verifica eccezionalmente. Raramente, tumori con cellule WM-simili sono stati descritti in altre parti del corpo, come la colonna vertebrale, la ghiandola mammaria, le estremità, ecc.

Un'insolita complicanza della WM è la *sindrome di Bing-Neel*, caratterizzata dall'infiltrazione del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) da parte delle cellule WM o della paraproteina IgM. Le manifestazioni della sindrome di Bing-Neel possono comprendere deterioramento mentale, confusione, disturbi visivi, irritabilità, cambiamenti della personalità, convulsioni e coma.

COME VIENE DIAGNOSTICATA E MONITORATA LA WM?

La diagnosi di WM è posta in seguito al riscontro di un'infiltrazione del midollo osseo da parte delle cellule linfoplasmocitoidi e della presenza di una proteina monoclonale IgM a prescindere dalla sua concentrazione. Viene confermata da uno *studio immunofenotipico (citometria a flusso o immunoistochimica)* che ricerca specifiche proteine di superficie, denominate cluster di differenziazione (CD), sulle cellule linfoplasmocitoidi del midollo osseo.¹⁶ Ogni tipo di tumore, compresi i tumori dei linfociti B come la WM, ha il proprio pattern identificativo dei marker CD e questo pattern aiuta a confermare la diagnosi. Il pattern CD tipico della WM è CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD22+, CD23- e CD79+ (+ significa che il marker è presente sulla cellula, mentre - significa che è assente), benché possano esserci variazioni rispetto a questo pattern tipico.¹⁷

La presenza delle cellule linfoplasmocitoidi nel midollo osseo è determinata mediante *aspirato e biopsia del midollo osseo*. Questa procedura consiste nell'inserimento di un ago in un osso per rimuovere un frammento di osso e del midollo osseo, di solito dalle ossa del bacino (cresta iliaca). Tale procedura è essenziale in fase di diagnosi, mentre non viene in genere utilizzata per il monitoraggio della malattia data la sua invasività, tranne che in casi particolari come il protocollo di uno studio clinico.

Per la diagnosi si utilizzano anche esami di laboratorio su sangue, siero e urine. Gli studi di imaging (radiografia, *TC* e *PET*) del torace, dell'addome, del bacino e di altre aree possono evidenziare ingrossamento dei linfonodi, del fegato e della milza o tumori dei tessuti molli. Raccomandazioni recenti del National Comprehensive Cancer Network® suggeriscono di eseguire il test AS-PCR (PCR allele specifico) alla diagnosi per determinare la presenza della mutazione L265P di MYD88, che può essere utile per differenziare la WM dal linfoma linfoplasmocitico non IgM, da altri linfomi dei linfociti B e dal mieloma multiplo. Viene anche suggerito che i pazienti che devono essere sottoposti a trattamento con ibrutinib siano testati per ricercare mutazioni del gene CXCR4 poiché queste mutazioni possono influire negativamente sulla risposta al farmaco.¹⁸

Nella Tabella 2 sono elencati i comuni test laboratoristici che possono essere usati per porre la diagnosi o monitorare la WM, insieme ai normali valori di riferimento.

Gli intervalli di riferimento per le analisi di laboratorio non sono stan-

ardizzati a livello nazionale e pertanto possono variare leggermente da un laboratorio all'altro. Inoltre, alcuni intervalli variano anche in base all'età e al sesso. In termini generali, i pazienti dovrebbero seguire l'andamento nel tempo dei risultati delle loro analisi di laboratorio. Tutti i test hanno un certo grado di imprecisione, alcuni più di altri, e la precisione dei risultati dipende dalla corretta raccolta del campione, dal suo trattamento e dall'interpretazione dei risultati. Se il risultato di un test di laboratorio è dubbio, l'esame deve essere ripetuto.

Ulteriori informazioni sulle analisi di laboratorio si possono trovare nella pubblicazione Waldenström's Macroglobulinemia Medical Tests (Test medici nella Macroglobulinemia di Waldenström) disponibile sul sito della IWMF, www.iwmf.com.

Analisi del sangue	Valore normale	Anomalia correlata alla WM
Conta leucocitaria	3,5-6,1 K/ul	Può essere diminuita
Formula leucocitaria:		
Neutrofili	50-70% della conta leucocitaria	Possano essere diminuiti
Linfociti	20-30% della conta leucocitaria	Possano essere diminuiti o aumentati
Monociti	2-9% della conta leucocitaria	Possano essere diminuiti
Basofili	<1% della conta leucocitaria	Possano essere diminuiti
Eosinofili	0-7% della conta leucocitaria	Possano essere diminuiti
Conta eritrocitaria	4,7-6,1 M/ul	Può essere diminuita
Emoglobina	14-18 g/dl	Può essere diminuita
Ematocrito	39-51%	Può essere diminuito
Piastrine	130-400 K/ul	Possano essere diminuite
Velocità di sedimentazione degli eritrociti	0-20 mm/h	Aumentata
IgM	50-300 mg/dl	Aumentate
Viscosità sierica	1,4-1,8 cP	Può essere aumentata
Beta-2 microglobulina	<2 mg/l	Può essere aumentata
Abbreviazioni: K, migliaia; ul, microlitro; M, milioni; g, grammo; dl, decilitro; mm, millimetro; hr, ora; mg, milligrammo; cP, centipoise; l, litro		

Tabella 2. Test di laboratorio comuni utilizzati per diagnosticare e monitorare la Macroglobulinemia di Waldenström.

COME VIENE TRATTATA LA WM?

Approccio alla terapia

Intervenire precocemente nel corso della malattia sottoponendo a trattamento un paziente asintomatico non prolunga la sopravvivenza; pertanto il trattamento è differito fino alla comparsa della malattia sintomatica. Alcuni pazienti con un aumento delle IgM o delle cellule linfoplasmocitoidi nel midollo osseo (misurate come percentuale dell'infiltrato osteomidollare) possono rimanere stabili e asintomatici per un lungo periodo. Tali pazienti sono considerati avere una forma di WM a lenta progressione (WM smoldering) con decorso indolente e asintomatico e sono sottoposti alla sola *osservazione periodica* (in inglese *watch and wait, osservare e attendere*), il che significa che lo stato della malattia e la loro salute sono monitorati regolarmente (talvolta per anni) per osservare eventuali cambiamenti, prima di intraprendere una terapia.

I segni e i sintomi che possono rendere necessario l'inizio del trattamento sono i seguenti: astenia, febbre ricorrente, sudorazioni notturne, calo ponderale, ingrossamento dei linfonodi, fegato o milza, infiltrazione sintomatica di organi e tessuti, emoglobina inferiore a 10 g/dl, piastrine inferiori a 100.000/ul, iperviscosità, neuropatia periferica grave, crioglobulinemia sintomatica, anemia da agglutinine fredde, nefropatia IgM-correlata e amiloidosi.¹⁹ Per una descrizione di alcune di queste condizioni si veda la sezione di questa pubblicazione intitolata "Quali sono i segni e i sintomi?".

Il trattamento può consistere in un unico farmaco (monoterapia) o in due o più farmaci (terapia di combinazione). La maggior parte degli studi sembra indicare che le terapie di combinazione sono più efficaci, determinando risposte migliori e/o più durature.

Il trattamento può essere di solito somministrato in un ambiente ambulatoriale o a domicilio per via orale, per iniezione intramuscolare o sottocutanea o mediante terapia endovenosa. Alcune terapie richiedono una premedicazione il giorno precedente il trattamento oppure lo stesso giorno del trattamento per ridurre gli effetti collaterali derivanti dalla somministrazione. Il trattamento può determinare una soppressione temporanea del midollo osseo e del sistema immunitario, causando una riduzione della conta ematica e una maggiore suscettibilità alle infezioni. Per ridurre tali effetti collaterali può essere necessaria una terapia di supporto che può

comprendere trasfusioni e farmaci come i fattori di crescita, per aumentare la produzione di globuli rossi e globuli bianchi, antibiotici, agenti antivirali e agenti antimicotici.

Le opzioni terapeutiche disponibili comprendono la *chemioterapia*, la *terapia con anticorpo monoclonale*, *inibitori del proteasoma*, *farmaci immunomodulatori*, *corticosteroidi*, terapie mirate come quelle con gli inibitori delle vie di segnalazione dei linfociti B e procedure quali la plasmaferesi, la *splenectomia*, la radioterapia o il *trapianto di cellule staminali*. Terapie emergenti più recenti, come la radioimmunoterapia, la terapia vaccinale, le terapie che utilizzano le cellule T CAR e gli inibitori del checkpoint immunitario, sono attualmente in fase di studio come possibili nuove opzioni di trattamento. Ciascuna di queste terapie è illustrata dettagliatamente più avanti.

Nel 2015, Imbruvica (ibrutinib) è diventato il primo trattamento specificatamente approvato per la WM dalla Food and Drug Administration statunitense e, successivamente, è stato approvato anche dall'Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency, EMA) e da Health Canada. La maggior parte dei trattamenti in uso è già stata approvata per tumori correlati come la leucemia linfatica cronica, il linfoma e il mieloma multiplo. Dopo che gli studi clinici accertano che questi trattamenti possiedono un profilo di sicurezza accettabile e sono efficaci per i pazienti con WM, essi possono essere prescritti per un uso "off label" (uso con indicazione diversa da quella approvata) nella WM.

Nella scelta del trattamento sono importanti le valutazioni effettuate sul singolo paziente, che includono bassi valori delle conte cellulari ematiche, la necessità di un rapido controllo della patologia, l'età, lo stato generale di salute, le preferenze del paziente e la possibilità di un futuro trapianto di cellule staminali autologhe.

Le terapie a base di rituximab sono il trattamento iniziale preferenziale (di prima linea) per molti pazienti con WM. Esse comprendono le terapie con ciclofosfamide come la DRC (desametasone, rituximab e ciclofosfamide). La terapia di combinazione R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, *doxorubicina*, *vincristina* e prednisone) non è più considerata un'opzione di prima linea. L'associazione di bendamustina e rituximab (BR) è attualmente un'opzione di prima linea, soprattutto per i pazienti con massa tumorale di grandi dimensioni, mentre bortezomib da solo o in combinazione con rituximab è indicato nei pazienti con specifici fattori di rischio elevato come l'iperviscosità o in pazienti giovani che potrebbero voler evitare la terapia con un agente alchilante. Le terapie di combinazione con gli ana-

loghi nucleosidici non sono raccomandate come terapia di prima linea ma rimangono un'opzione per i pazienti con malattia recidivante/refrattaria. Nei pazienti che possono essere candidati per una terapia orale con singolo farmaco, viene raccomandata la fludarabina per via orale (se disponibile) rispetto al clorambucile.²⁰

La neuropatia è un sintomo che si manifesta in una percentuale significativa di pazienti con WM; pertanto, i pazienti e i loro medici devono essere consapevoli che la neuropatia può essere un effetto collaterale significativo di alcuni regimi terapeutici, compresi quelli con bortezomib e talidomide. Si deve sottolineare l'importanza di valutare attentamente i pazienti per identificare l'insorgenza o il peggioramento della neuropatia.

I pazienti con WM non trattata o recidivante possono essere interessati a partecipare a trial clinici che studiano nuove molecole o strategie terapeutiche. Al di fuori dei trial clinici, la scelta della terapia dopo recidiva (denominata terapia di salvataggio) dipende dalla terapia di prima linea, dalla qualità e dalla durata della risposta raggiunta con tale terapia e da altre variabili come l'età, la tolleranza della terapia iniziale, la candidatura al trapianto di cellule staminali, ecc. Utilizzare nuovamente una monoterapia o una terapia di combinazione di prima linea è ragionevole se il paziente ha ottenuto una risposta che è durata per almeno 12 mesi; per i pazienti che hanno avuto risposte brevi o sono risultati resistenti alla terapia di prima linea, la terapia di salvataggio può consistere in agenti di una classe diversa usati singolarmente o in combinazione.²¹

Nella WM, il ricorso a un trapianto di cellule staminali richiede una valutazione e una selezione più accurata dei singoli pazienti, incentrandosi soprattutto sui soggetti con malattia ad alto rischio o su pazienti giovani con malattia aggressiva. I pazienti che possono essere futuri candidati al trapianto di cellule staminali autologhe devono fare attenzione a non utilizzare trattamenti che possano essere dannosi per le loro cellule staminali, come gli analoghi nucleosidici, a meno che non abbiano già effettuato la raccolta e la conservazione delle cellule. Le terapie di prima linea appropriate possono essere monoterapie con rituximab o terapie di combinazione con ciclofosfamide, mentre i regimi terapeutici con bortezomib possono rappresentare una terapia di salvataggio appropriata.²²

Di seguito è riportato un riepilogo delle opzioni terapeutiche attualmente in uso o in fase di studio per i pazienti affetti da WM. Per una revisione più esaustiva si faccia riferimento alle Guide sulle opzioni terapeutiche e alle diverse Schede informative sui trattamenti disponibili sul sito web dell'IWMF all'indirizzo www.iwmf.com.

Chemioterapia

La chemioterapia è una delle opzioni più frequentemente usate nel trattamento della WM e la Tabella 3 riporta un elenco di farmaci chemioterapici.

Gli agenti alchilanti comunemente usati comprendono clorambucile, ciclofosfamide e bendamustina. Gli agenti alchilanti sono stati una delle prime classi di farmaci usati per il trattamento dei tumori, a partire dagli anni Quaranta del XX secolo. Sono farmaci aspecifici che colpiscono le cellule corporee in rapida divisione di tutto l'organismo, causando un danno al DNA in qualunque momento del ciclo cellulare. Questi farmaci non si limitano a colpire un elevato numero di cellule maligne ma agiscono anche sulle cellule che si dividono rapidamente nel midollo osseo, nel rivestimento dello stomaco e nei follicoli piliferi, spesso causando *citopenia*, nausea e perdita dei capelli. Gli agenti alchilanti sono spesso usati in combinazione con altri farmaci, quali gli analoghi nucleosidici purinici, i corticosteroidi e/o gli anticorpi monoclonali.

NOME GENERICO (NOME COMMERCIALE)	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	EFFETTI COLLATERALI COMUNI
Agenti alchilanti:		
Clorambucile (Leukeran)	Per via orale	Nausea, riduzione della conta delle cellule ematiche, astenia, eruzione cutanea
Ciclofosfamide (Cytoxan)	Per infusione o per via orale	Nausea, vomito, riduzione della conta delle cellule ematiche, astenia, perdita dei capelli, discromie di unghie o cute, irritazione della vescica
Bendamustina (Treanda o Levact)	Per infusione	Nausea, vomito, riduzione della conta delle cellule ematiche, aumento della bilirubina, astenia, diarrea, eruzione cutanea
Analoghi nucleosidici:		
Fludarabina (Fludara)	Per infusione o per via orale	Nausea, riduzione della conta delle cellule ematiche, astenia, neurotossicità, infezioni, eruzione cutanea
Cladribina o 2 CdA (Leustatin)	Per infusione	Nausea, riduzione della conta delle cellule ematiche, astenia, infezioni, eruzione cutanea

Tabella 3. Agenti chemioterapici usati nel trattamento della macroglobulinemia di Waldenström

Il clorambucile (Leukeran) è stato uno dei primi agenti alchilanti ad essere utilizzato per la WM. Il clorambucile ha prodotto risposte minori e parziali in circa il 60% dei pazienti, mentre sono rare le risposte complete. La risposta alla terapia con clorambucile avviene lentamente e può impiegare diversi mesi o più di un anno. Il farmaco viene somministrato per via orale, come terapia quotidiana a basso dosaggio o come terapia pulsatile, che consiste in una dose più elevata assunta quotidianamente per 7 giorni ogni 6 settimane. Il trattamento è di solito somministrato fino ad ottenere la massima riduzione stabile della concentrazione delle IgM (plateau). Il trattamento può essere ripreso se i sintomi lo richiedono. La somministrazione prolungata è associata ad aumento del rischio di sviluppare complicanze, come una formazione anomala o difettosa delle cellule ematiche (*mielodisplasia*) o una leucemia secondaria.²³

La ciclofosfamide (Cytosan) rappresenta una pietra miliare del trattamento ed è stata usata in varie combinazioni con altri farmaci, come gli analoghi nucleosidici, la vincristina, la doxorubicina, i corticosteroidi e/o il rituximab. La ciclofosfamide nella terapia di combinazione è molto efficace nella WM, con tassi di risposta del 75-90% e sembra conferire un rischio più basso di sviluppare una mielodisplasia o una leucemia secondaria rispetto al clorambucile. La ciclofosfamide in combinazione con il rituximab e il desametasone (DRC) è attualmente considerata un'opzione terapeutica di prima scelta per la WM.²⁴

La bendamustina (Treanda o Levact), benché sia classificata come agente alchilante, ha alcune caratteristiche di un analogo nucleosidico. Fu sviluppata negli anni Sessanta del XX secolo nella ex Germania orientale, ma il suo utilizzo per il trattamento dei tumori dei linfociti B è stato approvato negli Stati Uniti solo nel 2008. Attualmente è una delle opzioni terapeutiche per la WM, di solito in combinazione con rituximab e sembra essere piuttosto efficace, con tassi di risposta dell'85-95%. Al momento non si dispone di dati sugli effetti a lungo termine della bendamustina sulle cellule staminali del midollo osseo o sul rischio di sviluppare mielodisplasia o tumori secondari. Deve essere usata con cautela nei pazienti per i quali il trapianto di cellule staminali è considerato un'opzione terapeutica futura.²⁵

Gli analoghi nucleosidici purinici simulano elementi costitutivi normali del DNA e, quando vengono incorporati nel DNA delle cellule tumorali a rapida divisione, ne arrestano la replicazione. Gli analoghi nucleosidici purinici più comunemente usati per la WM sono la fludarabina (Fludara) e la cladribina o 2CdA (Leustatin).

Gli analoghi nucleosidici purinici sono spesso usati in combinazione con altri farmaci, quali gli agenti alchilanti, i corticosteroidi e/o gli anticorpi monoclonali.

Sia la fludarabina che la cladribina hanno i propri sostenitori tra clinici stimati e non esistono indicazioni su quale dei due possa essere superiore nel trattamento della WM. La maggior parte dei medici ha una propensione per il farmaco con cui ha maggiore familiarità. La fludarabina è usata più diffusamente in Europa dove può essere comodamente somministrata in forma orale. Con la fludarabina sono abbastanza comuni le risposte ritardate e non è insolito osservare che le IgM continuano a diminuire nei 6-12 mesi successivi alla terapia; la cladribina di solito determina una riduzione complessivamente più rapida delle IgM rispetto alla fludarabina ma produce una maggiore soppressione del midollo osseo e oggi non viene usata frequentemente.

Gli analoghi nucleosidici purinici, soprattutto nella terapia di combinazione, forniscono ai pazienti tassi di risposta del 60-95% e le risposte tendono ad essere durature. Uno degli effetti collaterali più comuni della terapia con analoghi nucleosidici purinici è la soppressione della produzione di cellule ematiche dal midollo osseo. Questo effetto collaterale aumenta la possibilità di sviluppare un'infezione. La normale produzione delle cellule ematiche di solito riprende con la sospensione del trattamento, anche se vi può essere una soppressione prolungata dei linfociti T. Nei pazienti trattati con analoghi nucleosidici purinici esiste un aumento del rischio di sviluppare mielodisplasia o leucemia secondaria. Dopo il trattamento con questi farmaci è riportata una aumentata incidenza di *trasformazione* verso un linfoma più aggressivo.

Se viene preso in considerazione il trapianto di cellule staminali autologhe, non è consigliabile esporre in precedenza il paziente agli analoghi nucleosidici purinici a causa del loro effetto sulla capacità di ottenere una raccolta di cellule staminali ematopoietiche con la numerosità necessaria perché il trapianto abbia successo.

Terapia con anticorpi monoclonali

La terapia con anticorpi monoclonali si basa sull'uso di uno specifico anticorpo che viene progettato e prodotto in laboratorio in grande quantità ed è diretto contro un antigene specifico che si trova sulla superficie della cellula bersaglio. L'anticorpo, dopo essersi legato alla superficie della cellula bersaglio, può distruggerla direttamente oppure attivare a questo scopo

altre cellule del sistema immunitario. Gli anticorpi monoclonali usati nel trattamento della WM sono elencati nella Tabella 4.

L'alemtuzumab (Campath) è un anticorpo monoclonale che si lega all'antigene CD52 espresso sulle cellule WM e sui *mastociti*, che si riscontrano spesso in associazione con le cellule WM nel midollo osseo. Dai risultati iniziali questo trattamento appare utile nella WM, ma la tossicità rappresenta un problema importante. Questa terapia è altamente immunosoppressiva, pertanto determina infezioni gravi. L'alemtuzumab si utilizza raramente nella WM.

Il rituximab (Rituxan o Mabthera) è una terapia con anticorpo monoclonale che agisce contro l'antigene CD20 presente su molte cellule tumorali linfoidi (così come sui linfociti B normali) ed è efficace nel trattamento di diversi tipi di linfoma. Attualmente viene utilizzato in quasi tutti i protocolli terapeutici per la WM, in monoterapia o in terapia di combinazione. La risposta alla monoterapia con rituximab nella WM è stata osservata nel 40% o più dei pazienti e una somministrazione più prolungata si associa a tassi di risposta più elevati. Il rituximab è usato come trattamento di prima linea nella WM poiché è meno tossico degli agenti alchilanti o degli analoghi nucleosidici. Gli effetti collaterali più caratteristici si manifestano durante la prima infusione del farmaco, quando i pazienti possono presentare brividi o febbre. Le infusioni successive generalmente causano meno effetti collaterali.

Quando un paziente con WM associata a elevati valori di IgM e/o iperviscosità sceglie di sottoporsi a trattamento con rituximab, il suo medico

NOME GENERICO (NOME COMMERCIALE)	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	EFFETTI COLLATERALI COMUNI
Alemtuzumab (Campath)	Per infusione o per iniezione	Dispnea, brividi, arrossamento del viso, astenia, febbre, cefalea, riduzione della pressione arteriosa, nausea, vomito, prurito, riduzione della conta ematica, infezioni
Rituximab (Rituxan o Mabthera)	Per infusione	Dispnea, brividi, arrossamento del viso, astenia, febbre, cefalea, riduzione della pressione arteriosa, nausea, prurito, infezioni
Ofatumumab (Arzerra)	Per infusione	Dispnea, brividi, arrossamento del viso, astenia, febbre, cefalea, riduzione della pressione arteriosa, nausea, prurito, infezioni

Tabella 4. Agenti anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento della macroglobulinemia di Waldenström

deve essere consapevole di un fenomeno noto come “flare” ovvero una esacerbazione da rituximab, che causa un aumento rapido, ma temporaneo, delle IgM, che può potenzialmente determinare un aumento della viscosità del siero o altre complicanze IgM-associate.²⁶ Questo non rappresenta un insuccesso terapeutico. Un paziente a rischio per questa complicazione deve essere tenuto sotto stretto controllo mentre è in trattamento con rituximab o deve essere valutata l’opportunità di praticare plasmaferesi preliminare per ridurre i livelli delle IgM.

L’uso del rituximab come singolo agente può essere preso in considerazione come intervento di prima linea nei pazienti con neuropatia IgM-correlata di lieve entità. Nei pazienti con neuropatia da moderata a severa, può essere appropriata la terapia di combinazione con rituximab.

Alcuni studi hanno suggerito che la *terapia di mantenimento* con rituximab può prolungare la *sopravvivenza libera da progressione* e aumentare il tempo intercorrente fino al trattamento successivo nei pazienti con alcuni linfomi dei linfociti B, soprattutto il linfoma follicolare. Attualmente, non sembra incrementare la *sopravvivenza complessiva*.^{27,28} Benché i protocolli varino, la tipica terapia di mantenimento consiste in una singola infusione di rituximab ogni due o tre mesi fino a due anni o oltre, dopo la fine del regime chemioterapico primario. Benché alcuni medici sostengano l’uso del rituximab di mantenimento per la WM, attualmente non esistono studi clinici controllati che confermino un aumento della sopravvivenza libera da progressione o un aumento della sopravvivenza complessiva nei pazienti con WM.

Esistono diversi anticorpi monoclonali di seconda e terza generazione simili al rituximab, anch’essi diretti contro l’antigene CD20 presente sui linfociti B, progettati per migliorare l’efficacia o per ridurre gli effetti collaterali dell’infusione associati al rituximab. Recentemente, l’ofatumumab (Arzerra) e l’obinutuzumab (Gazyva) sono stati approvati per alcuni tumori dei linfociti B. L’ofatumumab è usato nei pazienti con WM che non tollerano il rituximab, ma comporta lo stesso rischio di “flare” delle IgM.

Sono in fase di sviluppo anche anticorpi monoclonali che prendono come bersaglio altri antigeni di superficie, come CD19, CD38, CD40 e CD70, per l’uso nel linfoma dei linfociti B e nel mieloma multiplo e alcuni di essi potrebbero trovare applicazione nel trattamento della WM.

Inibitori del proteasoma

Il bortezomib (Velcade) è il primo di una nuova classe di farmaci, i cosiddetti inibitori del proteasoma, e fornisce tassi di risposta del 40% circa

come agente singolo e del 65-85% nella terapia di combinazione. È inoltre caratterizzato da una risposta rapida. Il proteasoma è un grande complesso proteico presente all'interno della maggior parte delle cellule che degrada le proteine non necessarie o danneggiate. La degradazione di tali proteine è un processo cellulare normale, necessario e ordinato. La perturbazione della normale degradazione delle proteine con un inibitore del proteasoma ne determina l'accumulo come "spazzatura" fino ad interferire con la funzionalità cellulare, causando la morte della cellula stessa (apoptosi). Le cellule normali sembrano in grado di tollerare il farmaco maggiormente rispetto alle cellule tumorali senza problemi significativi.

Gli effetti collaterali del bortezomib comprendono la temporanea soppressione midollare, vertigini, stipsi, diarrea e, di particolare rilievo, neuropatia periferica.²⁹ La *profilassi* contro l'Herpes Zoster è fortemente raccomandata durante la terapia. Trial clinici che utilizzano schemi di dosaggio modificati di bortezomib (una volta alla settimana, invece di due) in combinazione con il rituximab e/o il desametasone hanno ridotto l'incidenza e la gravità della neuropatia periferica.^{30,31} Il bortezomib somministrato per via sottocutanea anziché endovenosa riduce l'incidenza della neuropatia nei pazienti affetti da mieloma multiplo,³² benché non sia stato condotto alcuno studio clinico per confermare questo dato nei pazienti con WM.

Il carfilzomib è un nuovo inibitore del proteasoma che è stato valutato in combinazione con il rituximab e il desametasone (CaRD) in trial clinici di pazienti con WM e rappresenta una nuova opzione per evitare la neuropatia nella terapia con inibitore del proteasoma per la WM. Infine, sono stati sintetizzati anche inibitori orali del proteasoma, tra cui ixazomib e oprozomib, attualmente in fase di sperimentazione.

Farmaci immunomodulatori (IMiDs)

I farmaci immunomodulatori (IMiDs) uccidono le cellule tumorali mediante quattro meccanismi d'azione: tolgono il nutrimento alle cellule tumorali inibendo lo sviluppo dei vasi sanguigni che le alimentano; potenziano le proprietà di eliminazione delle cellule tumorali da parte dei linfociti T e delle cellule natural killer; bloccano alcune delle interazioni tra cellule tumorali e altre cellule nel midollo osseo; e infine sembrano distruggere direttamente le cellule tumorali mediante un meccanismo non ancora completamente compreso.

Il farmaco immunomodulatore più noto è la talidomide (Thalomid) che fu sviluppato per la prima volta negli anni Cinquanta del XX secolo

come sedativo, ma ritirato dal mercato quando si scoprì essere responsabile di malformazioni congenite. Successivamente si scoprì che era efficace nel trattamento del mieloma multiplo, una malattia strettamente correlata alla WM. Ha mostrato un tasso di risposta del 70% quando utilizzato in combinazione con il rituximab per la WM, ma il suo effetto collaterale principale è la neuropatia periferica. Non viene scelto per la terapia di prima linea, eccetto nei pazienti con gravi citopenie.

Sono stati sviluppati diversi farmaci simili alla talidomide, come la lenalidomide (Revlimid) e la pomalidomide (Actimid). Queste molecole si associano a tassi minori di neuropatia periferica; tuttavia, da uno studio è emerso che la terapia con la lenalidomide (in combinazione con il rituximab) sembra causare l'insorgenza di una rapida anemizzazione nei pazienti con WM.³³ L'utilizzo della pomalidomide è stato approvato per i pazienti affetti da mieloma multiplo che siano risultati refrattari a due regimi chemioterapici.

Corticosteroidi

I corticosteroidi, quali il prednisone o il desametasone, sono raramente usati da soli nel trattamento della WM. L'utilizzo di corticosteroidi o di una terapia di combinazione con un agente alchilante e un corticosteroide può essere utile in soggetti che hanno o che sviluppano alcune complicanze ematologiche, quali l'anemia emolitica autoimmune, che si possono associare alla WM. Gli effetti collaterali sono comuni e dipendono dal dosaggio e dalla durata della terapia. Nonostante i potenziali effetti collaterali di una terapia a lungo termine, il loro uso in una terapia a breve termine in combinazione con anticorpi monoclonali o agenti chemioterapici è diffuso.

Terapie mirate agli inibitori delle vie cellulari dei linfociti B

Nei linfociti B esistono diverse vie di segnalazione cellulare che possono influire sulla loro crescita e sopravvivenza. Alcune proteine in queste vie possono essere iper- o sotto-esprese nelle cellule maligne, e questa espressione anomala può influire sullo sviluppo e sulla crescita delle cellule maligne. Poiché gli inibitori delle vie cellulari hanno effetti maggiormente mirati, essi tendono ad avere meno effetti collaterali sistemici rispetto alla chemioterapia e non sono tossici per le cellule staminali. La maggior parte sono assunti per via orale.

Uno dei trattamenti di questo tipo più recenti è l'ibrutinib (Imbru-

vica), una terapia orale che prende di mira la via della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's Tyrosine Kinase, BTK), che è importante nello sviluppo e nell'attivazione dei linfociti B. Imbruvica è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense, dall'Agenzia europea per i farmaci (EMA) e da Health Canada come trattamento per i pazienti con WM, in particolare per coloro con malattia recidivante o refrattaria ad altri trattamenti, sebbene sia stato anche valutato come trattamento di prima linea (indicazione AIFA: per il trattamento di pazienti adulti con WM che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata). È il primo farmaco ad essere stato specificatamente approvato per il trattamento della WM e attualmente sono in fase di sviluppo nuovi inibitori BTK, tra cui ACP-196 (acalabrutinib) e BGB-3111.

Diversi altri agenti relativamente nuovi alterano altre vie di segnalazione dei linfociti B e sono già stati o saranno testati in trial clinici per pazienti con WM. Alcuni hanno dato risultati promettenti. Everolimus o RAD001 (Afinitor) è un inibitore della via di segnalazione mTOR ed è stato aggiunto alle linee guida NCCN come terapia della recidiva per i pazienti con WM.³⁴ Venetoclax (Venclexta) è un inibitore della proteina Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) che favorisce la crescita delle cellule tumorali ed è iperespressa in diversi tumori ematologici. Esso è attualmente in via di sperimentazione nei pazienti con WM.

Poiché le vie di segnalazione cellulare sono complesse e spesso ridondanti, è possibile che i regimi terapeutici futuri saranno composti da uno o più di questi nuovi agenti associati ad altre molecole più vecchie, come gli anticorpi monoclonali e i corticosteroidi.

Plasmaferesi

La plasmaferesi è una procedura terapeutica che comporta la rimozione del sangue dall'organismo, la separazione e la rimozione della componente liquida (plasma), la sua sostituzione (di solito con soluzioni di albumina e cloruro di sodio) e la reinfusione delle componenti ematiche rimanenti. La plasmaferesi può essere immaginata come una forma di dialisi in cui lo scopo principale è il "filtraggio" ovvero la rimozione delle IgM (che si trovano nel plasma) dal circolo ematico.

La plasmaferesi è ampiamente usata per ridurre i sintomi associati alla sindrome da iperviscosità. In generale, la plasmaferesi è iniziata subito prima o contemporaneamente alla chemioterapia; tuttavia, alcuni pazienti

sono stati trattati con successo con la sola plasmateresi, in particolare se non sono in grado di tollerare terapie più tossiche. Se eseguita da sola, la plasmateresi deve essere ripetuta spesso per mantenere i livelli delle IgM entro valori accettabili poiché la procedura non ha alcun effetto sulla crescita e la sopravvivenza delle cellule WM.

Il trattamento della neuropatia IgM-correlata può consistere in un ciclo di plasmateresi seguito da un altro trattamento.

Splenectomia

La rimozione chirurgica della milza (splenectomia) si è dimostrata utile per ridurre la concentrazione di IgM in casi selezionati dopo il fallimento della chemioterapia. In generale, la splenectomia viene valutata come opzione terapeutica solamente per ridurre i sintomi di una milza significativamente ingrossata e alcune anomalie della conta ematica, in particolare i bassi livelli di piastrine (trombocitopenia).

Terapia radiante

La terapia radiante è stata usata nella WM principalmente per ridurre in modo selettivo e mirato i linfonodi ingrossati e nei rari casi di tumori che si sviluppano in altre sedi, come la colonna vertebrale. La terapia radiante total body non è utilizzata nella gestione della WM.

Trapianto di cellule staminali

Il trapianto di cellule staminali è una procedura possibile nella WM e si è dimostrato efficace per i pazienti più giovani con recidiva della malattia o malattia che non ha risposto a diverse linee di terapia. Tuttavia, vi sono dei rischi associati al trapianto.

Il trapianto di cellule staminali autologhe reinfonde al paziente le proprie cellule staminali ematopoietiche, raccolte prima che venga sottoposto a chemioterapia ad alte dosi per distruggere le cellule tumorali presenti nel midollo osseo. Il trapianto di cellule staminali allogeniche usa le cellule staminali di un donatore, di solito un parente oppure un altro soggetto non correlato. Un tipo più recente di trapianto di cellule staminali allogeniche, denominato trapianto non mieloablativo o “mini-allo-trapianto” non elimina completamente le cellule tumorali dal midollo osseo del ricevente prima dell’infusione delle cellule staminali; si ritiene che le cellule

staminali del donatore siano in grado di riconoscere come estranee le cellule tumorali residue e quindi distruggerle. Il mini-allotrapianto è meno tossico di un regolare trapianto allogenico e il tempo di recupero tende a essere più breve.

Le principali complicazioni del trapianto di cellule staminali sono conseguenza della grave depressione del sistema immunitario del paziente, durante la procedura e successivamente per un certo tempo. Poiché un trapianto allogenico usa le cellule staminali di un donatore, esiste anche il rischio di gravi complicanze derivanti dalla *malattia del trapianto contro l'ospite* (*Graft Vs. Host Disease, GVHD*), che si verifica quando le cellule immunitarie del donatore considerano le cellule del ricevente come estranee e le attaccano. La GVHD può essere acuta o cronica. Entrambe le forme comportano un aumento del rischio di diverse complicanze causate dalla GVHD stessa o dai farmaci immunosoppressori usati per trattarla. Il trapianto di cellule staminali allogeniche è raramente raccomandato per la WM.³⁵

Un'opzione per i pazienti più giovani consiste nella raccolta e nello "stoccaggio" delle proprie cellule staminali per un eventuale futuro trapianto, in quanto possono essere conservate in modo sicuro per oltre 20 anni. I pazienti che stanno prendendo in considerazione la conservazione delle cellule staminali o di sottoporsi al trapianto autologo devono evitare di sottoporsi prima ad alcuni trattamenti, soprattutto con gli analoghi nucleosidici, che possono influire negativamente sulla possibilità di raccogliere una quantità adeguata di cellule staminali.

QUALI SONO LE TERAPIE EMERGENTI NELLA WM?

Attualmente sono in fase di studio molte nuove terapie, alcune delle quali saranno descritte in questa sede. Resta da vedere come verranno introdotte nel protocollo terapeutico per la WM in futuro.

Radioimmunoterapia

La *radioimmunoterapia* associa un anticorpo monoclonale, come il rituximab o un agente simile, con una particella radioattiva, detta radioisotopo. Questo complesso radioisotopo-anticorpo si lega ad un antigene presente sui linfociti B, rilasciando una dose di radiazione sulle cellule ber-

saglio. Due trattamenti di radioimmunoterapia sono lo Zevalin e il Bexxar, anche se la commercializzazione del Bexxar è stata interrotta nel 2014. Con l'uso della radioimmunoterapia sono stati ottenuti risultati molto buoni in alcuni linfomi, tra cui un numero significativo di risposte complete. La difficoltà nell'usare questi agenti è che i pazienti con interessamento esteso del midollo osseo possono non essere in grado di riceverli a meno di una soppressione midollare significativa. Ciò si verifica poiché le particelle radioattive distruggono anche le circostanti cellule normali del midollo osseo. Attualmente, la radioimmunoterapia non è utilizzata per il trattamento della WM.

Terapia vaccinale

I vaccini con cui la maggior parte delle persone ha familiarità sono usati per prevenire le malattie infettive come il morbillo, la parotite, la poliomielite, ecc. I vaccini sviluppati per i linfomi sono diversi poiché sono progettati per trattare una determinata malattia anziché per prevenirla. Un vaccino per il linfoma è prodotto individualmente a partire dalle cellule tumorali del paziente contro uno specifico gruppo di antigeni, o *idiotipo*, che si trova esclusivamente sulla superficie delle cellule tumorali di quel soggetto. Il vaccino stimola i linfociti T del sistema immunitario del paziente a ricercare e distruggere le cellule tumorali. Tipicamente, il vaccino è somministrato dopo un trattamento convenzionale; dopo che il carico tumorale è stato ridotto e il paziente ha ottenuto una risposta, il vaccino è somministrato mensilmente fino a sei mesi per prevenire la recidiva della malattia. Sono in corso trial clinici su alcuni linfomi indolenti, tra cui la WM, che inducono a un moderato ottimismo sulla loro efficacia.

Terapia con cellule T CAR (cellule T recettrici dell'antigene chimerico)

Si tratta di un nuovo e promettente tipo di immunoterapia con linfociti T che è utilizzata con un certo successo contro alcuni tumori solidi, come il melanoma, e tumori ematologici, come la leucemia.

In questo tipo di terapia, i linfociti T sono prelevati da un paziente mediante aferesi (un processo simile alla plasmaferesi); sono quindi inviati ad un laboratorio dove vengono geneticamente modificati per produrre recettori dell'antigene chimerici (CAR) sulla loro superficie. I CAR sono proteine che consentono ai linfociti T di riconoscere un antigene sulle cel-

lule tumorali del paziente e i linfociti T modificati sono noti come cellule T CAR. Queste cellule sono coltivate in laboratorio per produrne fino a diversi milioni, dopodiché vengono reinfuse nel torrente ematico del paziente. I CAR sulla superficie dei linfociti T riconoscono le cellule tumorali del paziente e le attaccano; possono rimanere nell'organismo per molto tempo dopo la fine dell'infusione e possono agire contro la recidiva della malattia, determinando spesso una remissione a lungo termine. Diversi studi clinici con cellule T CAR sono aperti ai pazienti con WM.

Inibitori del checkpoint immunitario

Le cellule tumorali possono fabbricare proteine che interferiscono con la capacità dei linfociti T di riconoscere e attaccare il tumore, in altre parole esse “frenano” i linfociti T. Gli inibitori del checkpoint immunitario sono sostanze che rimuovono i “freni” sui linfociti T e permettono loro di uccidere in modo più efficace le cellule tumorali. Esempi di inibitori del checkpoint immunitario sono il nivolumab (Opdivo) e il pembrolizumab (Keytruda). I ricercatori stanno studiando l'uso degli inibitori del checkpoint immunitario nei pazienti con WM.

COME VIENE MISURATA LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO?

Le seguenti linee guida relative alla determinazione del grado di risposta al trattamento sono state sviluppate da un pannello di esperti in materia di WM. Queste linee guida forniscono una metodologia uniforme per misurare le risposte e riportare i risultati dei trial clinici.

– La malattia in progressione è caratterizzata da un aumento dei livelli della IgM monoclonale sierica pari o superiore al 25% che sia confermato da una seconda misurazione e/o dalla progressione di segni e sintomi clinicamente significativi.

– La malattia stabile è definita come la presenza di una proteina IgM monoclonale rilevabile, una riduzione inferiore al 25% o un aumento inferiore al 25% dell'IgM monoclonale sierica rispetto ai valori iniziali, nessuna progressione dell'ingrossamento dei linfonodi o della milza, se inizialmente presente, e nessun nuovo segno o sintomo clinicamente significativo.

– Una risposta minore è definita come la presenza di una proteina IgM

monoclonale rilevabile, una riduzione dei valori di IgM monoclonale sierica pari o superiore al 25% ma inferiore al 50% e nessun nuovo segno o sintomo di malattia attiva.

– Una risposta parziale è definita come la presenza di una proteina IgM monoclonale rilevabile, una riduzione della IgM pari o superiore al 50% ma inferiore al 90%, una riduzione dell'ingrossamento dei linfonodi o della milza, se inizialmente presente, e nessun nuovo segno o sintomo di malattia attiva.

– Una risposta parziale molto buona è definita come la presenza di una proteina IgM monoclonale rilevabile, una riduzione della IgM sierica pari o superiore al 90%, la completa risoluzione dell'ingrossamento dei linfonodi o della milza, se inizialmente presente, e nessun nuovo segno o sintomo di malattia attiva.

– Una risposta completa è caratterizzata dall'assenza di IgM monoclonale sierica, livelli sierici normali di IgM, aspirato e biopsia del midollo osseo normali e una risoluzione dell'ingrossamento dei linfonodi o della milza, se inizialmente presente.³⁶

CHE COSA SONO I TRIAL CLINICI? NE ESISTONO PER LA WM?

I trial clinici sono studi scientifici progettati per rispondere a domande sulle malattie e sulle nuove possibilità terapeutiche. Esistono diversi tipi di trial clinici in ambito oncologico, che si occupano di terapia, prevenzione, screening, qualità di vita o terapie di supporto. I trial terapeutici sono progettati per valutare nuovi trattamenti con singoli farmaci o terapie di combinazione. I trial di prevenzione sono strutturati per valutare le strategie per ridurre il rischio di sviluppare il tumore. Trial di screening ricercano il modo migliore di diagnosticare il tumore. Infine, i trial sulla qualità della vita e sulle terapie di supporto identificano misure per migliorare il benessere e la qualità di vita dei pazienti oncologici.

I trial di fase I sono il primo passo per testare un nuovo trattamento nell'uomo. I ricercatori valutano quali dosaggi sono sicuri, le modalità di somministrazione (per via orale, per infusione in vena, per iniezione sottocutanea o intramuscolare) e la frequenza di somministrazione. I ricercatori monitorano principalmente gli effetti collaterali dannosi. Il dosaggio della nuova terapia o tecnica viene aumentato gradualmente. Il dosaggio più elevato con un livello accettabile di effetti collaterali è considerato idoneo

per l'ulteriore studio. Generalmente i trial di fase I comprendono solo un numero limitato di pazienti e sono condotti in pochi grandi centri medici universitari.

I trial di fase II hanno l'obiettivo di determinare se il nuovo agente o la nuova tecnica funzionano per uno specifico tipo di tumore e continuano a studiarne la sicurezza e l'efficacia.

I trial di fase III comparano i risultati terapeutici dei pazienti che stanno assumendo la nuova terapia con quelli di soggetti che sono sottoposti al trattamento standard. I partecipanti sono assegnati in maniera casuale al gruppo standard (cosiddetto gruppo di controllo) o al gruppo del nuovo trattamento. Questa metodologia, denominata randomizzazione, aiuta ad evitare distorsioni e assicura che scelte umane o altri fattori non influenzino i risultati dello studio. Nella maggior parte dei casi, gli studi passano alla fase III solo dopo avere mostrato risultati promettenti nelle fasi I e II. I trial di fase III spesso includono un grande numero di partecipanti.

I trial di fase IV vengono condotti dopo che un trattamento è stato approvato e messo in commercio. Il produttore del farmaco continua a studiarlo per valutarne gli effetti collaterali, i rischi e i benefici durante un periodo di tempo più lungo e su un numero maggiore di persone rispetto agli studi clinici di fase III. A causa della esiguità dei pazienti con WM, i trial di fase III e fase IV per questa malattia sono molto rari.

I dettagli dello studio clinico, compresi i vantaggi, gli svantaggi e i possibili effetti collaterali correlati al trattamento, devono essere compresi dal partecipante prima del suo arruolamento nello studio. Un soggetto arruolato in uno studio clinico può ritirarsi in qualsiasi momento.

Per i pazienti affetti da WM si sta rendendo disponibile un numero maggiore di studi clinici grazie alle crescenti conoscenze sulla biologia e sulla genetica della malattia e allo sviluppo di trattamenti più mirati. Pertanto, è importante ottenere informazioni da risorse che vengano aggiornate regolarmente. Notizie specifiche sugli studi clinici che arruolano soggetti con WM possono essere trovate sul sito web dei National Institutes of Health all'indirizzo www.clinicaltrials.gov.

CHE COSA POSSONO FARE I PAZIENTI PER AIUTARE SE STESSI?

Per quanto è possibile, un paziente con WM dovrebbe cercare di diventare esperto della malattia, affiancare il proprio medico nella sua gestio-

ne ed essere proattivo nel riferire i problemi. Questo significa che, come minimo, i pazienti a cui la malattia è stata diagnosticata di recente devono cercare di essere attenti ai segni e ai sintomi e controllare le analisi del sangue che potrebbero indicare una progressione della malattia. I pazienti in trattamento devono essere consapevoli dei possibili effetti collaterali. I pazienti devono assolutamente familiarizzare con alcuni termini, esami e trattamenti medici che riguardano la WM.

Una delle decisioni più importanti per il paziente con WM è la scelta di un medico per gestire la malattia. Questa persona dovrebbe avere una specializzazione in oncoematologia e preferibilmente esperienza in materia di WM. Il paziente e il medico dovrebbero condividere la stessa filosofia di trattamento. Alcuni medici hanno un approccio più aggressivo in termini di terapia mentre altri possono essere più conservativi e propendere per trattamenti più vecchi e meglio conosciuti. L'atteggiamento del paziente nei confronti della patologia e del trattamento dovrebbe essere simile a quello del suo medico curante.

Soprattutto nelle fasi iniziali dopo la diagnosi o quando si deve decidere il trattamento, il paziente deve annotare le sue domande e le sue preoccupazioni in modo da poterle affrontare durante gli appuntamenti. Può essere utile avere un accompagnatore che prenda nota delle risposte, in quanto può essere difficile per un paziente assorbire e ricordare tutte le nuove informazioni che gli vengono comunicate.

Molti pazienti trovano utile tenere traccia di tutti i risultati delle loro analisi del sangue nel tempo, in quanto i trend sono molto importanti per monitorare lo stato della malattia. Questo potrebbe essere fatto con un raccoglitore di fogli, un quaderno o un foglio di calcolo elettronico.

I pazienti possono trovare utile chiedere un secondo parere ad un esperto di WM, soprattutto quando devono decidere un ciclo di trattamento. Data la rarità della WM, non è insolito che i medici locali non abbiano mai trattato la malattia, e molti non hanno il tempo di fare tutte le ricerche necessarie per aggiornarsi sugli ultimi trattamenti. La IWWMF rende disponibile un elenco di esperti internazionali sul proprio sito web, www.iwwmf.com. Dopo avere ricevuto un secondo parere, un paziente con WM può scegliere di essere trattato dal suo oncologo locale che concordi con le raccomandazioni fornite dall'esperto che è stato consultato.

Non esistono diete o alimenti speciali che possano essere usate per trattare la WM. I pazienti devono seguire le raccomandazioni rivolte alla popolazione generale, comprendenti una dieta sana ed equilibrata, ricca di frutta e verdura e povera di cibi grassi e carne rossa, adottare un rego-

lare programma di attività fisica dopo consultazione del proprio medico e prendere coscienza dell'aumentato rischio di infezioni, soprattutto durante il trattamento, assumendo adeguate misure per il contenimento dello stesso. È importante anche dormire a sufficienza.

I pazienti che ricercano medicine complementari e alternative devono fare molta attenzione al loro uso. Vitamine in dosi massicce, farmaci da banco e i cosiddetti rimedi naturali devono sempre essere discussi con il proprio medico. Alcune di queste sostanze possono alterare l'efficacia dei trattamenti convenzionali per la malattia e possono peggiorare gli effetti collaterali del trattamento. Mentre alcune terapie complementari e alternative, come lo yoga o la meditazione, sono utili per affrontare le problematiche psicologiche associate ad un problema cronico di salute, altre cosiddette terapie alternative potrebbero essere dannose. Per maggiori informazioni sui trattamenti complementari e alternativi, si prega di visitare il sito web dei National Institutes del Health National Center for Complementary and Alternative Medicine all'indirizzo <http://nccam.nih.gov>.

I pazienti potrebbero voler entrare in contatto con altri malati per condividere informazioni e cercare sostegno. L'IWMF ha una rete di gruppi di sostegno e affiliati negli Stati Uniti e a livello internazionale. L'IWMF sponsorizza una rete di sostegno telefonico denominata Lifeline che affronta argomenti di particolare interesse per i pazienti con WM e sostiene un sito di discussione su Internet per i pazienti e coloro che li assistono. Inoltre, l'IWMF organizza annualmente un Forum informativo che si svolge in diverse località degli USA. Durante questo Forum, i pazienti e coloro che li assistono hanno l'opportunità di ascoltare degli esperti nella ricerca e nel trattamento della WM e di interagire con essi. Maggiori informazioni su questi programmi sono disponibili all'indirizzo www.iwmf.com.

La prossima sezione di questa pubblicazione, intitolata "Quali altre risorse sono disponibili?" presenta vari modi in cui i pazienti possono ottenere informazioni e risorse ulteriori per affrontare la WM.

QUALI ALTRE RISORSE SONO DISPONIBILI?

Oltre a questa pubblicazione, informazioni su come vivere con un tumore (e più in particolare con la WM) possono essere ottenute da diverse organizzazioni e su Internet. Il seguente elenco rappresenta solo alcuni esempi di risorse disponibili. Informazioni possono anche essere ottenute da strutture di cura oncologica e da operatori sanitari.

Organizzazioni

International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (Fondazione Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström)

L'International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) è un'organizzazione senza scopo di lucro fondata nel 1994 da Arnold Smokler. La IWMF offre numerosi servizi per le persone con WM, compresi gruppi di sostegno per i pazienti e per coloro che li assistono, diffusione delle informazioni e promozione della ricerca. La IWMF offre informazioni ai suoi membri mediante il suo sito web, la sua newsletter *Torch*, pubblicazioni, un Forum annuale, notizie via email e un sito di discussione su Internet. L'adesione alla IWMF si basa sui contributi volontari che sostengono la sensibilizzazione, l'istruzione e i programmi di ricerca della Fondazione.

International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation
6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Numero di telefono: 941-927-4963
Indirizzo email: info@iwmf.com
Indirizzo Internet: www.iwmf.com

The Leukemia & Lymphoma Society (la Società per la leucemia e il linfoma)

La missione della The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) è di combattere le leucemie, i linfomi e il mieloma e di migliorare la vita dei pazienti e delle loro famiglie.

The Leukemia & Lymphoma Society
3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573
Numero di telefono: 914-949-5213
Indirizzo Internet: www.lls.org

Lymphoma Research Foundation (Fondazione per la ricerca sul linfoma)

La missione della Lymphoma Research Foundation (LRF) è di eradicare i linfomi ed essere d'aiuto a coloro che sono colpiti dalla malattia.

Lymphoma Research Foundation
115 Broadway, Suite 1301

New York, NY 10006
Numero di telefono: 212-349-2910
Indirizzo Internet: www.lymphoma.org

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)

È un'associazione di centri oncologici di eccellenza che si dedica alla cura del paziente, alla ricerca e alla formazione. La sua missione è migliorare la qualità, l'efficacia e l'efficienza delle cure oncologiche affinché i pazienti possano vivere meglio. Il NCCN ha recentemente pubblicato un opuscolo, rivolto ai pazienti, intitolato NCCN Guidelines for Patients® Waldenström's Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma (Linee guida per i pazienti della NCCN - Macroglobulinemia di Waldenström / Linfoma linfoplasmocitico), che è attualmente disponibile solo in lingua inglese all'indirizzo web www.nccn.org/patients/guidelines/waldenstroms/index.html.

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)
275 Commerce Drive, Suite 300
Fort Washington, PA 19034
Numero di telefono: 215-690-0300
Indirizzo Internet: www.nccn.org

Cancercare

La mission di Cancercare è di offrire un sostegno professionale gratuito, comprendente servizi di counseling, gruppi di supporto, seminari formativi, pubblicazioni e aiuto economico alle persone malate di tumore. Tutti i servizi di CancerCare sono forniti da assistenti sociali specializzati in oncologia e dai migliori specialisti oncologici.

Cancercare
275 Seventh Avenue
New York, NY 10001
Numero di telefono: 800-813-4673
Indirizzo Internet: www.cancercare.org
Indirizzo email: info@cancercare.org

Lymphoma Coalition

La Lymphoma Coalition è una rete internazionale di associazioni di pazienti affetti da linfoma che si propone di aiutare le organizzazioni di tutto il mondo a formare una comunità in grado di sostenersi reciprocamente nell'aiutare i pazienti a ricevere l'assistenza e il supporto necessari.

Lymphoma Coalition
8 Stavebank Road N, Unit #401
Mississauga ON L5G2T4
Canada
Indirizzo Internet: www.lymphomacoalition.org

EWMnetwork

La mission di EWMnetwork è di dare la possibilità ai pazienti affetti da WM di rappresentare i loro interessi a livello europeo, compresi l'accesso al trattamento e ai farmaci, l'accesso alle informazioni sugli studi clinici e alla ricerca relativa ai nuovi metodi di trattamento.

EWMnetwork

Indirizzo Internet: www.ewmnetwork.eu

Indirizzo email: info@ewmnetwork.eu

Siti web

www.clinicaltrials.gov – Questo sito web dei National Institutes of Health statunitensi fornisce informazioni generali e specifiche sui trial clinici e consente di ricercare gli studi clinici che stanno arruolando persone affette da WM.

www.wmworkshop.org – È il sito ufficiale dell'International Workshops for Waldenström's Macroglobulinemia che si tengono ogni 2 anni in un luogo diverso del mondo. Questi workshop forniscono alla comunità scientifica che studia la WM l'occasione per collaborare e condividere le ricerche più recenti allo scopo di far progredire le conoscenze sulla genetica e la patogenesi della WM e di sviluppare nuove terapie per la malattia.

www.lymphomation.org – Fondato da pazienti per i pazienti, la missione di questo sito web è di fornire sostegno e informazioni basate sulle evidenze sul linfoma e i suoi trattamenti, indipendentemente dai finanziamenti da parte dell'industria sanitaria, con un particolare accento sull'aiutare i pazienti a informarsi sugli studi clinici.

www.msmart.org – Sviluppato da un consensus di esperti della Mayo Clinic, mSMART contiene linee guida per la gestione delle malattie plasmacellulari, tra cui il mieloma multiplo, l'amiloidosi e la WM.

www.nlm.nih.gov – Il sito web della National Library of Medicine statunitense fornisce l'accesso a vari tipi di informazioni sanitarie per i professionisti e per gli utenti. PubMed contiene riferimenti bibliografici e abstract tratti da riviste biomediche dove si possono ricercare informazioni su malattie specifiche e sui trattamenti. Medline Plus offre eccellenti informazioni in materia sanitaria per i consumatori.

GLOSSARIO

Agente alchilante: composto chemioterapico come il clorambucile o la ciclofosfamide che prende di mira le cellule in rapida divisione di tutto l'organismo, causando un danno al DNA in qualunque punto del ciclo cellulare.

Agoaspirato e biopsia di midollo osseo (Bone Marrow aspiration and Biopsy BMB): procedura di raccolta del midollo osseo finalizzata alla ricerca di anomalie.

Albumina: la più abbondante proteina plasmatica, è prodotta nel fegato ed è importante per la regolazione del volume ematico e per il trasporto di molecole come ormoni, acidi grassi, calcio e alcuni farmaci.

Amiloidosi: gruppo di malattie causate dalla presenza di una proteina anomala, chiamata amiloide, in vari tessuti ed organi del corpo. La proteina amiloide forma fibre anomale che possono danneggiare alcuni tessuti ed organi o interferire con il loro normale funzionamento.

Analisi immunofenotipica: metodica che consente di classificare i linfomi e le leucemie in sottogruppi sulla base di differenze negli antigeni di superficie della cellula. Queste differenze sono individuate tramite anticorpi monoclonali e la citometria a flusso.

Analogo dei nucleosidi purinici: fa parte di una classe di farmaci antitumorali denominati antimetaboliti, che mimano i normali elementi costitutivi del DNA e, quando vengono incorporati nel DNA delle cellule tumorali a rapida divisione, ne arrestano la replicazione.

Anemia: riduzione del numero dei globuli rossi.

Anemia emolitica: anemia dovuta ad emolisi, che è la patologica rottura dei globuli rossi nei vasi sanguigni o in altre parti del corpo.

Anticorpi: altro nome per le immunoglobuline.

Antigene: sostanza che provoca una risposta immunitaria.

Basofilo: tipo di leucocita implicato nelle reazioni allergiche.

Beta 2 microglobulina: proteina presente su tutte le cellule nucleate; è spesso elevata nelle persone con mieloma multiplo e linfoma.

Cellula natural killer (NK): tipo di linfocita che distrugge direttamente le cellule tumorali e le cellule infettate da virus tramite enzimi contenuti nei granuli che si trovano nel suo citoplasma.

Cellule linfoplasmocitoidi: cellule tumorali che hanno caratteristiche sia dei linfociti B che delle plasmacellule.

Cellule staminali ematopoietiche: cellule ematiche primitive del midollo osseo che possono riprodursi indefinitamente o differenziarsi nei diversi tipi di cellule ematiche mature.

Chemioterapia: terapia basata sulla somministrazione di un composto chimico utilizzata nel trattamento dei tumori. La chemioterapia tradizionale agisce uccidendo le cellule in rapida divisione, una delle caratteristiche principali delle cellule tumorali. Questo però significa che può anche distruggere le cellule normali che si dividono rapidamente, comprese le cellule del midollo osseo, dell'apparato gastrointestinale e i follicoli piliferi.

Citometria a flusso: processo in cui uno strumento usa un fascio laser per indurre una dispersione di luce da parte di cellule immerse in un fluido presente nella camera dello strumento; la luce del fascio laser rimbalza su ciascuna cellula, è raccolta da sensori e fornisce informazioni sulle caratteristiche delle cellule, come le dimensioni e la loro struttura interna; la citometria a flusso può anche utilizzare anticorpi marcati con colorazioni fluorescenti (fluorocromi) che si legano ad antigeni specifici della superficie cellulare, in caso di leucemia e linfoma, questi anticorpi marcati con fluorocromi si legano con proteine di superficie caratteristiche delle cellule immunitarie, identificandole.

Citopenia: condizione in cui vi è un numero di cellule ematiche inferiore al normale.

Citotossico: tossico per le cellule.

Corticosteroidi: farmaci sintetici analoghi al cortisolo, un ormone steroideo; i corticosteroidi abitualmente usati nella WM comprendono il prednisone, il prednisolone e il desametasone.

Crioglobulinemia: condizione caratterizzata da immunoglobuline che precipitano a temperature inferiori rispetto a quella corporea e ritornano in soluzione dopo riscaldamento; generalmente da causa ignota, talvolta si associa a una malattia di base come la WM; i segni e sintomi sono dovuti all'ostruzione dei vasi di piccolo calibro delle estremità e comprendono pallore, intorpidimento, sanguinamento, ulcere e gangrena.

Doxorubicina: farmaco usato nella chemioterapia oncologica che blocca la divisione cellulare; è noto con il nome commerciale di Adriamicina.

Ematopoiesi: processo di formazione delle cellule ematiche.

Emoglobina: molecola che trasporta l'ossigeno all'interno del globulo rosso.

Eosinofilo: tipo di leucocita implicato nelle reazioni allergiche e che ha il compito, tra gli altri, di combattere le infezioni da parassiti.

Farmaci immunomodulatori (IMiDs): classe di farmaci basati sulla struttura della talidomide.

Gammopatia monoclonale di incerto significato (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS): condizione caratterizzata da sovrapproduzione di un clone di linfociti B o plasmacellule che producono un'immunoglobulina ma non è associata alla presenza di una neoplasia maligna; la MGUS di tipo IgM è associata a un aumento del rischio di sviluppare WM.

Globulo bianco (GB): tipo di cellula ematica che elimina le sostanze estranee o gli antigeni dal corpo. Denominato anche leucocita.

Globulo rosso (GR): tipo di cellula ematica che contiene emoglobina e trasporta ossigeno dai polmoni ad altre aree del corpo. È denominata anche eritrocita.

Idiotipo: gruppo unico di antigeni presenti sulla superficie di una cellula.

IgM (Immunoglobulina M): immunoglobulina prodotta dai linfociti B; è la più grande tra le immunoglobuline ed è la prima che viene prodotta in risposta all'esposizione iniziale all'antigene.

Immunoglobulina (Ig): proteina prodotta dai linfociti B e dalle plasmacellule in risposta a una sostanza estranea o a un antigene; le classi di immunoglobuline sono IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Sono denominate anche anticorpi.

Immunoistochimica: si riferisce all'uso di speciali colorazioni per identificare gli antigeni nelle cellule di una sezione tissutale, sfruttando il principio che gli anticorpi (marcati) si legano in modo specifico agli antigeni; la colorazione immunoistochimica è ampiamente utilizzata nella diagnosi di cellule anomale come quelle tumorali.

Inibitore del proteasoma: agente che si lega al nucleo di una struttura cellulare denominata proteasoma e blocca la sua attività enzimatica, interferendo così con la sua abilità di degradare le proteine; l'interruzione del normale processo di degradazione delle proteine determina il loro accumulo all'interno della cellula, sino ad interferire con la replicazione e con altre funzioni, portando alla morte cellulare.

Lattico deidrogenasi (Lactate DeHydrogenase, LDH): enzima abbondantemente presente in tessuti come le cellule del sangue e il muscolo cardiaco; viene rilasciato in caso di danno tissutale, pertanto può essere un indice di banali lesioni oppure di malattie.

Leucemia linfatica cronica (LLC): il tipo più frequente di leucemia, è un tumore dei linfociti B che di solito colpisce gli adulti ed è caratterizzata da un aumento dei linfociti B nel sangue.

Linfocita B (cellula B): tipo di leucocita che dà origine alla plasmacellula che produce immunoglobuline a seguito dell'individuazione di una sostanza estranea.

Linfocita T (cellula T): tipo di globulo bianco che matura nel timo ed è importante nella risposta immunitaria.

Linfoma linfoplasmocitico (LLP): raro tipo di linfoma non Hodgkin a linfociti B caratterizzato da lenta progressione, le cui cellule hanno caratteristiche sia dei linfociti B che delle plasmacellule. La WM è il tipo più comune di LLP e presenta come ulteriore caratteristica la secrezione di IgM monoclonali.

Macrofago: tipo di globulo bianco, presente nei tessuti, che ingloba le sostanze estranee e contribuisce a stimolare la risposta immunitaria.

Malattia delle agglutinine fredde (Cold Agglutinin Disease, CAD): malattia dovuta alla presenza di immunoglobuline (di solito di tipo IgM) che reagiscono alle basse temperature; queste immunoglobuline sono specificatamente dirette contro proteine (antigeni) che si trovano sui globuli rossi di un soggetto e possono causare l'anemia, tra gli altri sintomi.

Malattia del trapianto contro l'ospite (Graft vs. Host disease, GVHD): complicanza che può insorgere dopo un trapianto con cellule staminali allogeniche (che utilizza cellule staminali di un donatore); le cellule immunitarie del donatore considerano le cellule del ricevente come estranee e possono attaccarle, causando una varietà di sintomi.

Mastocita: cellula localizzata in prossimità dei vasi sanguigni nella maggior parte dei tessuti, tra cui il midollo osseo. I mastociti sono spesso associati a reazioni allergiche e si ritiene che siano di supporto alle cellule maligne della WM.

Midollo osseo: tessuto spugnoso all'interno delle ossa grandi che rappresenta il sito principale di produzione delle cellule ematiche.

Mielodisplasia (MDS): gruppo di malattie del midollo osseo caratterizzate da un basso numero di cellule ematiche che si differenziano in modo anomalo; la mielodisplasia può precedere lo sviluppo della leucemia acuta.

Mieloma multiplo (MM): tumore delle plasmacellule; nella maggior parte dei casi il clone maligno produce immunoglobulina IgG, IgA, o solamente catene leggere (kappa o lamda) di queste immunoglobuline.

Monocita: tipo di leucocita che circola nel sangue e può differenziarsi in macrofago quando si sposta all'interno dei tessuti.

Monoclonale: gruppo di cellule, prodotte da una singola cellula progenitrice mediante una replicazione ripetuta, che condividono le caratteristiche della cellula originale; si riferisce anche alla singola proteina prodotta dalle cellule clonali.

Neuropatia periferica (NP): manifestazione abbastanza frequente della WM, di solito causata dal bersagliamento di antigeni presenti sulla guaina delle fibre nervose (mielina) da parte delle IgM circolanti; le manifestazioni riguardano principalmente la sensibilità, con sensazioni anomale come bruciore, pizzicore, formicolio, intorpidimento, simmetriche, che generalmente iniziano nei piedi, ma possono estendersi alle mani e alle braccia.

Neutrofilo: il tipo più abbondante di globuli bianchi e uno dei primi a rispondere a un'infezione; è la cellula predominante nel pus.

Osservazione e attesa (in inglese watch and wait): periodo di tempo successivo alla diagnosi in cui un paziente non viene trattato in modo attivo ma è monitorato per individuare l'eventuale progressione della malattia.

Paraproteina: altro termine per l'immunoglobulina monoclonale.

Piastrina: tipo di cellula ematica che contribuisce ad arrestare il sanguinamento. Denominata anche trombocita.

Plasmacellula: cellula che origina dai linfociti B dopo il riconoscimento di una sostanza estranea o un antigene; le plasmacellule secernono anticorpi per eliminare la sostanza estranea o l'antigene.

Plasmaferesi (PP): procedura che implica la rimozione del sangue dall'organismo, la separazione della componente liquida (plasma), la sua sostituzione con soluzioni contenenti albumina e cloruro di sodio e la reinfusione delle componenti ematiche rimanenti. Anche nota come *plasma exchange*.

Profilassi: trattamento per prevenire una malattia.

Prognosi: previsione del decorso di una malattia e del suo esito.

Radioimmunoterapia (RIT): classe di farmaci che utilizza un anticorpo

marcato con una particella radioattiva per bersagliare e uccidere una cellula tumorale.

Sindrome da iperviscosità: si verifica in conseguenza di un aumento della concentrazione di IgM; i segni e i sintomi comprendono sanguinamento cronico da naso, gengive, apparato gastrointestinale, cefalea, ronzio nelle orecchie (acufeni), capogiri (vertigini), disturbi dell'udito, problemi visivi o perdita della vista, vene con il tipico aspetto "a catena di salsiccia" sulla retina e rigonfiamento della papilla ottica (papilledema).

Sindrome di Bing-Neel: condizione che implica l'infiltrazione del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) da parte delle cellule WM; le complicazioni della sindrome di Bing-Neel possono comprendere declino cognitivo, confusione, disturbi visivi, irritabilità, cambiamenti della personalità, convulsioni e coma.

Sopravvivenza globale (Overall Survival, OS): in un gruppo di soggetti affetti da tumore, percentuale attesa di soggetti in vita dopo un determinato periodo di tempo. Prende in considerazione il decesso dovuto a qualunque causa, sia correlato sia non correlato al tumore in questione.

Sopravvivenza libera da progressione (SLP): intervallo di tempo in cui il paziente rimane stabile senza mostrare segni di progressione dopo un trattamento.

Splenectomia: rimozione chirurgica della milza.

TC o TAC (Tomografia Assiale Computerizzata): metodica di diagnostica per immagini che utilizza fasci altamente collimati (ovvero di dimensioni molto ridotte) di raggi X per esaminare una sezione del corpo da diverse angolazioni producendo un'immagine precisa di tale area. Può essere eseguita con o senza mezzo di contrasto.

Terapia con anticorpi monoclonali: uso di anticorpi che si legano in modo specifico a un bersaglio presente sulle cellule al fine di stimolare il sistema immunitario del paziente ad attaccare tali cellule.

Terapia di mantenimento: trattamento somministrato a intervalli regolari dopo che una malattia ha risposto al trattamento precedente; la terapia

di mantenimento viene somministrata al fine di aiutare a prevenire la diffusione o la recidiva del tumore.

Tomografia ad emissione di positroni (Positron Emission Tomography, PET): procedura di medicina nucleare che utilizza raggi gamma per produrre immagini tridimensionali di processi funzionali del corpo.

Trapianto di cellule staminali (TCS): procedura utilizzata per ricostituire un midollo osseo correttamente funzionante distruggendo intenzionalmente il midollo osseo patologico di un paziente mediante chemioterapia e/o radioterapia e sostituendolo con cellule staminali provenienti dal paziente o da un donatore.

Trasferimento adottivo di cellule T: terapia oncologica che utilizza cellule T dotate di reattività, naturale o modificata geneticamente, nei confronti del tumore di un paziente. In laboratorio vengono generate grandi quantità di questi linfociti T, che vengono reinfusi al paziente oncologico.

Trasformazione: sviluppo di un linfoma più aggressivo in un paziente con un linfoma indolente o a crescita lenta; può verificarsi con il passare del tempo, quando i linfociti B maligni acquisiscono mutazioni aggiuntive che inducono un cambiamento nelle caratteristiche della malattia; diversi studi suggeriscono che anche alcuni trattamenti chemioterapici possono indurre la trasformazione.

Trombocitopenia: riduzione del numero delle piastrine.

Vincristina: farmaco usato nella chemioterapia oncologica che blocca la divisione cellulare; è noto con il nome commerciale di Oncovin.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

1. Owen, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 110-5.

2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf.

3. Ghobrial, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2006 Apr; 133(2): 158-64.

4. Castillo, et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Blood* 2014; Vol. 23, No 25: 3999.

5. Morel, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.

6. Oza A, Rajkumar S V, Waldenstrom's macroglobulinemia: prognosis and management, *Blood Cancer Journal* (2015)5, e394; doi: 10.1038/bcj.2015.28, published online March 27, 2015, <http://www.nature.com/bcj/journal/v5/n3/full/bcj201528a.html>.

7. Dhodapkar, et al. Long-term survival in Waldenstrom macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood* 2009; 113(4): 793-796.

8. Hivert B, Caron C, Petit S, Charpy C, Fankam-Siaka C, Lecocq S et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2012; 120: 3214-3221.

9. Dimopoulos, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 214-226.
10. Kyle, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102: 3759.
11. McMaster. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 145-52.
12. Treon, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006 Mar; 17(3): 488-94.
13. Schop, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100(8): 2996-3001.
14. Treon, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J. Med.* 2012 Aug 30; 367(9): 826-33.
15. Treon, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *New Engl J Med.* Apr 9, 2015; 372: 1430-1440.
16. Op. cit., si veda nota 1.
17. Ibid.
18. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Guidelines Version 1.2017 Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. www.nccn.org.
19. Owen, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the Sixth International Workshop. *Br J Haematol.* Jan 2013; 160(2): 171-176.
20. Dimopoulos, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. Prepublished online July 15, 2014; doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.

21. Ibid.
22. Ibid.
23. Op cit., si veda nota 18.
24. Ibid.
25. Ibid.
26. Treon, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004 Oct; 15(10): 1481-3.
27. Hainsworth. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol.* 2004 Feb; 31(1 Suppl 2): 17-21.
28. Nastoupil, et al. The use and effectiveness of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma diagnosed between 2004 and 2007 in the United States. *Cancer* 2014 Jun 15; 120(12): 1830-7.
29. Treon, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1; 13(11): 3320-5.
30. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10; 28(8): 1422-8.
31. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010 Sep; 85(9): 670-4.
32. Moreau, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011 May; 12(5): 431-40.
33. Treon, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2009 Jan 1; 15(1): 355-60.

34. Dimopoulos, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1; 27(1): 120-6.

35. *Op. cit.*, si veda nota 18.

36. *Op. cit.*, si veda nota 34.

Dichiarazione di vision di IWMF

Supportare chiunque abbia a che fare con la Macroglobulinemia di Waldenström mentre si accrescono i progressi della ricerca per ottenerne la guarigione.

Dichiarazione di mission di IWMF

Offrire mutuo supporto e incoraggiamento alla comunità della Macroglobulinemia di Waldenström e ad altri che abbiano un interesse riguardo alla patologia.

Fornire informazioni e programmi educazionali utili a indirizzare le preoccupazioni dei pazienti.

Promuovere e supportare la ricerca che conduce a migliori terapie e, in ultimo, alla guarigione.

Publicato da International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Queste informazioni sono fornite gratuitamente. Ti chiediamo di prendere in considerazione di aderire e/o dare un contributo a IWMF per permetterci di continuare a fornire materiali come questo e di promuovere la ricerca al fine di ottenere sempre migliori trattamenti e la guarigione per Macroglobulinemia di Waldenström. Puoi aderire e/o dare un contributo sul nostro sito web, www.iwmf.com, oppure puoi spedire un'offerta a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

IWMF è un'Organizzazione Non Profit esente da tassazione, Fed ID # 54-1784426.