

Macroglobulinemia di Waldenström

Guida alle opzioni terapeutiche:

Inibitori del proteasoma



Introduzione

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un linfoma o cancro del sistema linfatico. Colpisce un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti B o cellule B che normalmente si trasformano in plasmacellule la cui funzione è quella di produrre immunoglobuline (anticorpi) per aiutare l'organismo a combattere le infezioni. Nella WM, durante gli ultimi stadi della maturazione cellulare si verifica una mutazione maligna delle cellule B, che continuano a moltiplicarsi formando un clone di cellule identiche, primariamente nel midollo osseo, ma anche nei linfonodi e in altri tessuti e organi del sistema linfatico. Queste cellule clonali determinano una sovrapproduzione di un anticorpo di una specifica classe di immunoglobuline denominate IgM.

Al microscopio, le cellule WM presentano sia caratteristiche dei linfociti B che delle plasmacellule, e per questo sono definite "linfoplasmocitiche". Per questo motivo la malattia di Waldenström viene a sua volta classificata come un tipo di linfoma non-Hodgkin chiamato linfoma linfoplasmocitico (LPL). Circa il 95% dei casi di LPL è costituito da WM, ma si tratta comunque di una patologia molto rara: approssimativamente, sono solo 1.800 i casi accertati ogni anno negli Stati Uniti. In genere la WM è un linfoma indolente, caratterizzato da una progressione lenta, che può essere gestito per anni come una patologia cronica.

Le cellule linfoplasmocitiche WM proliferano nel midollo osseo e in altre aree del corpo, interferendo pertanto con il normale funzionamento degli organi. Nel midollo osseo, dove vengono prodotte le cellule del sangue, le cellule WM "rubano spazio" a queste ultime e possono determinare una riduzione dei normali valori dell'emocromo. Le cellule WM possono anche determinare un ingrossamento dei linfonodi, della milza e di altri organi, dando origine a complicazioni.

La sovrapproduzione di IgM può anche causare molti altri sintomi associati alla malattia. Le IgM sono molecole grandi e tendono a rendere il sangue più denso del normale, una condizione che viene definita iperviscosità. A differenza dei normali anticorpi che combattono le infezioni, le IgM prodotte dalle cellule WM non svolgono alcuna funzione utile.

Nonostante i continui e notevoli progressi della ricerca biochimica, genetica e medica, si è ancora lontani dal trovare una cura per la WM. Sono molte le opzioni terapeutiche a disposizione dei pazienti colpiti da WM e prima di intraprendere un qualsiasi trattamento è essenziale valutare attentamente ognuna di esse, avvalendosi del consulto di uno o più medici esperti in questa patologia. È importante che le raccomandazioni sul trattamento siano specifiche e individuali, basate sulle caratteristiche della malattia del singolo paziente.

Con la presente guida alle opzioni terapeutiche non si vuole raccomandare un protocollo specifico. Tali decisioni devono essere prese insieme al proprio medico e dopo essere stati informati sulle raccomandazioni terapeutiche attuali. Il suo scopo principale è quello di fornire alcune informazioni indispensabili a discutere con il proprio medico le diverse opzioni terapeutiche in modo consapevole e di facilitare il processo decisionale.

Inibitori del proteasoma

Guida alle opzioni terapeutiche

A differenza di molti tipi di cancro per i quali la diagnosi e il trattamento precoce sono importanti ai fini della sopravvivenza, la WM offre spesso, anche se non sempre, il lusso di avere tempo: tempo per cercare medici competenti e per richiedere un secondo parere, scelta che si rivela sempre molto utile quando non si capisce o si è in dubbio su come proseguire. Un elenco internazionale di medici con esperienza nel trattamento della WM è mantenuto aggiornato sul sito Internet dell'IWMF [Repertorio di medici WM](#).

Approccio terapeutico

L'obiettivo del trattamento della WM è tenere sotto controllo la malattia, migliorando di conseguenza la qualità e la durata della vita. La presente Guida e altre pubblicazioni della nostra collana Opzioni terapeutiche si concentrano sulle terapie farmacologiche utilizzate per tenere sotto controllo la patologia. Non esiste uno standard unico per il trattamento della WM; al contrario, sono molte le opzioni a disposizione dei pazienti colpiti da questa patologia, incluse le seguenti:

- **Chemioterapia** con agenti alchilanti come clorambucile, ciclofosfamide e bendamustina o con analoghi nucleosidici come fludarabina e cladribina;
- **Corticosteroidi**, inclusi prednisone e desametasone;
- **Anticorpi monoclonali** come rituximab, ofatumumab e obinutuzumab;
- **Farmaci immunomodulanti**, tra cui talidomide e lenalidomide;
- **Inibitori del proteasoma** come bortezomib, carfilzomib e ixazomib;
- **Terapie mirate/inibitori di percorso** che agiscono sulle vie di segnalazione delle cellule B, come ibrutinib, everolimus, acalabrutinib, zanubrutinib e venetoclax.

Alcuni di questi farmaci possono essere utilizzati come agenti singoli (monoterapia); tuttavia, il ricorso a combinazioni di farmaci è molto più frequente, come dimostrano le migliori risposte globali al trattamento, nella terapia iniziale (di prima linea, di induzione o primaria) o nella terapia di salvataggio (successiva alla prima recidiva).

Le terapie contro la WM dovrebbero iniziare alla comparsa dei sintomi della malattia e non solo sulla base dei risultati delle analisi del sangue del paziente. Questo principio vale sia per i trattamenti di prima linea che per quelli di salvataggio. Iniziare il trattamento precocemente nel corso della malattia in un paziente asintomatico non aumenta la sopravvivenza e può causare una serie di effetti collaterali sgradevoli se non addirittura gravi; pertanto, il trattamento viene posticipato fino alla comparsa dei sintomi della malattia. Alcuni pazienti possono rimanere stabili e non presentare sintomi per anni.

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

- sindrome da iperviscosità (densità del sangue eccessiva dovuta ad alti livelli di IgM);
- anemia (numero ridotto di globuli rossi e concentrazione ridotta di emoglobina) dovuta a infiltrazione di cellule WM nel midollo osseo. L'anemia è la condizione che porta più frequentemente all'inizio del trattamento della WM. In generale, l'indicazione per l'inizio della terapia è un livello di emoglobina inferiore a 10 g/dL;

Inibitori del proteasoma

Guida alle opzioni terapeutiche

- una conta delle piastrine inferiore a 100.000 (trombocitopenia) dovuta a infiltrazione nel midollo osseo;
- sintomi costituzionali: debolezza, affaticamento, sudorazione notturna, febbre e perdita di peso;
- crioglobulinemia sintomatica, malattia da agglutinine fredde o grave neuropatia periferica. L'amiloidosi sistemica deve essere curata anche se asintomatica. Ulteriori informazioni sulle varie condizioni sono disponibili sul sito Internet dell'IWMF alla sezione [Segni e sintomi](#).
- ingrossamento progressivo e sintomatico di linfonodi, fegato o milza;
- malattia del rene (nefropatia) correlata alla WM;
- masse di cellule WM al di fuori del midollo osseo (masse extramidollari); il trattamento può essere iniziato in base alla collocazione, alla dimensione e alla velocità di crescita delle masse.

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

In genere le terapie possono essere somministrate in un contesto ambulatoriale o a casa, per via orale, mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea, o ancora per via endovenosa. Alcune richiedono l'assunzione di farmaci specifici il giorno del trattamento o il giorno ad esso precedente per poterne limitare il più possibile gli effetti collaterali. Tradizionalmente le terapie vengono suddivise in cicli di svariate settimane o mesi, a seconda del loro decorso. Non è insolito che si scelga di terminare un primo ciclo e attendere una settimana o un mese prima di iniziare quello successivo. Alcune delle terapie mirate più recenti, come l'ibrutinib, sono orali e richiedono una regolare assunzione quotidiana o più volte a settimana fino alla ricaduta o alla comparsa di tossicità.

Al di fuori dei trial clinici, la scelta della terapia di salvataggio successiva alla recidiva dipende dalla terapia di prima linea, dalla qualità e dalla durata della risposta raggiunta con tale terapia e da altre variabili come l'età, la tolleranza della terapia iniziale, la candidatura al trapianto di cellule staminali, ecc. Utilizzare nuovamente una monoterapia o una terapia di combinazione di prima linea è ragionevole se il paziente ha ottenuto una risposta che è durata per almeno 2 anni; per i pazienti che hanno avuto risposte più 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.

Al Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström (IWWM), che si tiene ogni due anni, viene nominata una commissione di esperti di WM a livello internazionale con il compito di aggiornare le raccomandazioni per le terapie di prima linea e di salvataggio per i pazienti affetti da WM. Tali raccomandazioni vengono sviluppate dopo un esame approfondito dei trial clinici sulla WM pubblicati e di quelli in corso. Una serie analoga di linee guida per la buona pratica clinica nel trattamento di WM/LPL viene aggiornata regolarmente dalla Rete oncologica nazionale USA (US National Comprehensive Cancer Network - NCCN®), un'associazione non-profit composta da molti dei principali centri statunitensi per il cancro. Le raccomandazioni riportate nella presente Guida al trattamento si basano su entrambe le linee guida.

Inibitori del proteasoma Guida alle opzioni terapeutiche

Il seguente è un resoconto della classe di farmaci nota come **inibitori del proteasoma**. Le altre opzioni di trattamento farmacologico sopraelencate sono trattate nelle Guide alle opzioni terapeutiche disponibili sul sito Internet dell'IWMF in [Pubblicazioni e video](#).

Inibitori del proteasoma utilizzati nel trattamento della WM

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

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

Bortezomib (Velcade)

Il bortezomib (Velcade) è stato il primo inibitore del proteasoma, sviluppato nel 1995 e approvato dalla Food and Drug Administration statunitense nel 2003 per il trattamento del mieloma multiplo refrattario. In seguito, è stato approvato per il trattamento del linfoma mantellare recidivante e come terapia di prima linea nel trattamento del mieloma multiplo. È prescritto come farmaco off-label per la WM.

I gruppi di sperimentazione clinica sulla macroglobulinemia di Waldenström hanno studiato la combinazione di bortezomib, desametasone e rituximab (BDR) per via endovenosa in 23 pazienti non sottoposti a cure precedenti, somministrando per infusione 1,3 mg/m² di bortezomib e 40 mg di desametasone due volte alla settimana nei giorni 1, 4, 8 e 11, oltre a 375 mg/m² di rituximab nel giorno 11 per 4 cicli di terapia di prima linea e 4 cicli aggiuntivi a distanza di 3 mesi come terapia di mantenimento. Il tasso di risposta globale e quello di risposta maggiore sono stati rispettivamente del 96% e dell'83%. Il 60% dei pazienti ha interrotto il trattamento dopo 4 cicli a causa della comparsa di neuropatia periferica associata. La durata mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata di 66 mesi. (Per sopravvivenza libera da progressione si intende il periodo durante e dopo il trattamento in cui il paziente vive con la malattia ma non mostra segni o sintomi di progressione della malattia).

In un altro studio sulla terapia di prima linea condotto su 59 pazienti affetti da WM sintomatica di nuova diagnosi, è stato somministrato solamente il bortezomib per via endovenosa (1,3 mg/m² nei giorni 1, 4, 8, 11) durante il primo ciclo per evitare il "flare" delle IgM, un aumento temporaneo dei livelli delle IgM che

Inibitori del proteasoma

Guida alle opzioni terapeutiche

si osserva in seguito ad alcune terapie, in particolare quelle che includono il rituximab. Sono seguiti quattro cicli settimanali di bortezomib (1,6 mg/m² per 4 settimane) con rituximab e desametasone nel secondo e nel quinto ciclo. La neuropatia periferica è stata osservata nel 46% dei pazienti, e l'8% ha interrotto il trattamento per questo motivo.

Secondo le linee guida NCCN[®], la combinazione di bortezomib, rituximab e desametasone è una delle opzioni di trattamento preferite sia come terapia di prima linea sia per la WM recidivante/refrattaria. Tuttavia, il trattamento con bortezomib deve essere evitato in pazienti con neuropatia in atto correlata alla malattia. Bortezomib in monoterapia, bortezomib con desametasone o bortezomib con rituximab possono essere considerati come alternative per i soggetti intolleranti a rituximab e/o a desametasone. La plasmaferesi seguita dalla terapia con bortezomib è particolarmente utile per ridurre rapidamente i livelli sierici di IgM in pazienti che presentano iperviscosità sintomatica, crioglobulinemia sintomatica, malattia da agglutinine fredde sintomatica, amiloidosi, e insufficienza renale. Le risposte al trattamento sono rapide, con evidenza in uno studio di una mediana di risposte parziali di 1,4 mesi. Un altro vantaggio di bortezomib è quello di non essere tossico per le cellule staminali del midollo osseo e quindi di poter essere utilizzato nel trattamento di pazienti che prendono in considerazione la possibilità di un futuro trapianto autologo di cellule staminali. Il follow-up a lungo termine in pazienti con mieloma multiplo non suggerisce il rischio di tumori secondari.

Poiché l'azione tossica sul tessuto nervoso è una preoccupazione maggiore nel trattamento con bortezomib, la somministrazione per via sottocutanea (sotto la cute) di bortezomib una volta alla settimana, in luogo della somministrazione per via endovenosa, è attualmente il metodo di somministrazione preferito per ridurre il rischio di neuropatia periferica.

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

Carfilzomib (Kyprolis)

Il carfilzomib è un inibitore del proteasoma di seconda generazione associato a un rischio minore di effetti collaterali sul sistema nervoso in pazienti affetti da mieloma multiplo. È stato valutato in combinazione con il rituximab e il desametasone (CaRD), principalmente in pazienti con WM non sottoposti a cure precedenti, con schema di somministrazione nei giorni 1, 2, 8 e 9 e in terapia di mantenimento nei giorni 1 e 2 a intervalli di 8 settimane per 8 cicli (con una riduzione rispetto al protocollo di trattamento nel mieloma). Il tasso di risposta globale è stato dell'87%. Le tossicità rilevate includevano elevazione dell'enzima lipasi, iperglicemia da steroidi (alti livelli di glucosio nel sangue), neutropenia (numero ridotto di leucociti neutrofili), e cardiomiopatia (malattia del muscolo cardiaco) reversibile in un paziente con fattori multipli di rischio cardiaco. Non è stata osservata neuropatia di grado 3 o maggiore.

La terapia CaRD, pur non essendo un regime preferito per l'uso in prima linea secondo le Linee guida NCCN[®], rappresenta un'opzione alternativa nel contesto della terapia di prima linea. La profilassi con un agente antivirale è fortemente raccomandata durante la terapia per prevenire il fuoco di Sant'Antonio. La terapia a base di carfilzomib può rapidamente ridurre i livelli di IgA e IgG.

Ixazomib (Ninlaro)

È un nuovo inibitore del proteasoma somministrato per via orale, approvato per il trattamento del mieloma multiplo recidivante/refrattario. L'ixazomib in combinazione con il desametasone e il rituximab (regime IDR) è attualmente oggetto di valutazione in un trial clinico su pazienti con WM non sottoposti a cure precedenti. Il trattamento iniziale è consistito in otto cicli, con rituximab somministrato per via endovenosa per un ciclo seguito dall'ulteriore somministrazione per via sottocutanea. Sono seguiti due anni di rituximab somministrato per via sottocutanea come terapia di mantenimento. Il tasso di risposta globale al termine degli otto cicli è stato dell'83%, e gli eventi avversi più comuni sono state infezioni. Il trial è ancora in corso.

Ringraziamenti

L'IWMF riconosce il prezioso contributo delle linee guida pubblicate dal Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström (IWWM) e dalla Rete oncologica nazionale USA (NCCN®) all'oggetto della presente pubblicazione. L'IWMF ringrazia inoltre il Dott. Robert A. Kyle, MD per la revisione di questo documento.

Cos'è l'IWMF

La International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (Fondazione internazionale per la lotta alla macroglobulinemia di Waldenström - IWMF) è un'organizzazione non-profit fondata da pazienti e guidata da volontari (rientra nella categoria statunitense delle organizzazioni senza scopo di lucro 501(c)(3)) con un'importante missione: dare coraggio e sostegno reciproco alla comunità dei pazienti affetti dalla macroglobulinemia di Waldenström e a chiunque sia interessato a questa malattia; fornire informazioni e programmi formativi che approfondiscano e diano spazio alle preoccupazioni dei pazienti; promuovere e sostenere la ricerca per migliorare le terapie e giungere finalmente a una cura.

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

L'attività dell'IWMF si avvale di donazioni per portare avanti la sua missione, per questo il vostro aiuto è sempre molto apprezzato. La sede delle attività della Fondazione si trova a 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. È possibile contattare telefonicamente i nostri uffici al numero +1 941-927-4963, tramite fax al numero +1 941-927-4467 o via e-mail all'indirizzo info@iwmf.com.

Le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti dovrebbero usare i dati forniti in combinazione con il consulto e la supervisione di un medico specializzato esperto nel trattamento della WM. Invitiamo caldamente i malati a non utilizzare le informazioni qui contenute senza prima avere consultato uno specialista.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Settembre 2016, Aggiornato in gennaio 2019