

# Macroglobulinemia de Waldenstrom

Una guía de las opciones de tratamiento:

**Tratamientos específicos:  
Vías de señalización de las  
células B**



### Introducción

La macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) es un linfoma o cáncer del sistema linfático. MW desarrolla un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos B o células B. Los linfocitos B por lo general se desarrollan en células plasmáticas cuya tarea es producir inmunoglobulinas (anticuerpos) que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. En la MW, se produce un cambio maligno en las últimas etapas de maduración de las células B que continúan proliferando hasta formar un clon de células idénticas. Este clon principalmente reside en la médula ósea pero también suele presentarse en los ganglios linfáticos o el bazo. Estas células clonales producen en exceso un anticuerpo de una clase específica llamada IgM.

Vistas en el microscopio, las células malignas en la MW tienen características tanto de los linfocitos B como de las células plasmáticas y se las denomina células linfoplasmáticas. Por esta razón, esta enfermedad se considera un tipo de linfoma no Hodgkin, llamado linfoma linfoplasmático (LPL). Alrededor del 95 % de los casos de LPL son MW. El 5 % restante no secreta IgM y por lo tanto no se lo clasifica como MW pero suele tener un curso de la enfermedad similar y se manejan prácticamente de la misma manera que la MW. La MW es una enfermedad muy rara; se diagnostican solamente unos 1500 pacientes por año en Estados Unidos. La MW usualmente tiene un avance lento y se puede tratar como enfermedad crónica durante varios años. Lamentablemente, con las terapias disponibles en este momento todavía no es curable.

Como resultado de la proliferación en la médula ósea, las células linfoplasmáticas de la MW interfieren con la producción normal de células sanguíneas ya que las células de MW «desplazan» a las células sanguíneas saludables. Esto lleva a una reducción en el recuento de células sanguíneas normales. Además, en los ganglios linfáticos y otros órganos, las células de MW pueden generar el agrandamiento de los ganglios linfáticos y evitar el funcionamiento normal de otros órganos.

La producción en exceso de IgM también puede causar muchos de los síntomas asociados con la enfermedad. La IgM es un anticuerpo grande que, a diferencia de otro tipo de anticuerpos, puede unirse y formar un pentámero (un grupo de cinco anticuerpos de IgM unidos entre sí). Este pentámero puede espesar la sangre más de lo normal, un trastorno llamado hiperviscosidad. Además, algunas veces, la IgM puede identificar de forma incorrecta los tejidos del cuerpo como “extraños” y adherirse a ellos, causando inflamación y lesiones. Por ejemplo, en algunos pacientes la IgM puede unirse a nervios y ocasionar daños (neuropatía periférica) o unirse a glóbulos rojos y ocasionar la destrucción de los glóbulos rojos a bajas temperaturas (crioglobulinemia).

A pesar de que aún no se conoce una cura para la MW, la investigación continua dio como resultado múltiples opciones de tratamiento para el paciente con MW y es esencial evaluar detenidamente todas las opciones en la consulta de uno o varios médicos expertos antes de adoptar cualquier tratamiento. Las recomendaciones terapéuticas deben adaptarse a cada paciente, en función de las características de su enfermedad, así como lo problemas de salud de base del paciente.

La intención de esta Guía de las opciones de tratamiento no es recomendar ningún protocolo concreto. Esa decisión debe tomarla con su médico teniendo en cuenta las recomendaciones terapéuticas actuales. Su finalidad principal es aportarle la información necesaria para comentar adecuadamente las opciones de tratamiento con su médico y facilitar estas elecciones difíciles.

A diferencia de muchos cánceres para los que la detección y el tratamiento precoces son importantes para la supervivencia, la MW suele, aunque no siempre, ofrecer tiempo, lo que es un lujo: tiempo para buscar médicos expertos y tiempo para buscar una segunda opinión, lo que siempre es una buena idea cuando no se tienen las cosas claras o se está indeciso sobre una actuación futura. El sitio web de la IWMF ofrece un

directorio actualizado de médicos internacionales, expertos en MW, en [Directorio de médicos de MW](#).

### Propuestas de tratamiento

El objetivo del tratamiento de la MW es controlar la enfermedad y de esta forma, mejorar la calidad y la duración de la vida. Esta Guía y otras de nuestra serie Opciones de tratamiento se centran en tratamientos farmacéuticos que se usan para controlar la enfermedad. No existe un tratamiento de referencia para tratar la MW; en cambio, los pacientes con MW disponen de muchas opciones, como las siguientes:

- **Quimioterapia** con agentes alquilantes como ciclofosfamida y bendamustina o con análogos de nucleósidos como fludarabina y cladribina;
- **Terapia biológica** con anticuerpos monoclonales como rituximab y ofatumumab;
- **Inhibidores de proteasoma** como bortezomib, carfilzomib e ixazomib;
- **Tratamiento dirigido** a las vías de señalización de las células B, entre otros, inhibidores de BTK como ibrutinib y zanubrutinib.

Los tratamientos dirigidos más nuevos que se están probando (que incluyen el inhibidor de BCL-2 venetoclax, y la segunda generación de inhibidores de BTK acalabrutinib, pirtobrutinib, y tirabrutinib) y combinaciones de estos medicamentos con tratamientos ya existentes se están añadiendo al tratamiento existente.

Algunos de estos fármacos pueden usarse como agentes únicos (monoterapia); sin embargo, es frecuente usar combinaciones de fármacos, y muchos llevaron a mejores respuestas globales al tratamiento, tanto para el tratamiento inicial (también denominado de primera línea, de inducción o primario) como para la terapia posterior al MW antes tratado (recidivante).

Los pacientes con MW suelen necesitar tratamiento cuando presentan síntomas y el tratamiento no debería comenzarse basándose solo en las pruebas sanguíneas. Esto se aplica no solamente al tratamiento de primera línea sino también al tratamiento después de una MW recidivante. Comenzar el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad en la mayoría de los pacientes asintomáticos no prolonga la supervivencia y puede provocar una gran variedad de efectos secundarios indeseables y graves. Algunos pacientes permanecen estables y siguen asintomáticos durante años durante años.

A continuación se indican síntomas y situaciones que se consideran razones adecuadas para comenzar el tratamiento:

- Síndrome de hiperviscosidad (síntomas relacionados con el exceso de viscosidad de la sangre debido a un aumento de la cantidad de IgM).
- Anemia (recuento bajo de eritrocitos y disminución de la hemoglobina) debida a la infiltración de la médula ósea con células de la MW o destrucción de eritrocitos debido a la IgM anormal. La anemia es el cuadro que con más frecuencia conduce al inicio del tratamiento de la MW. En general, se puede usar un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl como indicación para comenzar el tratamiento.
- Trombocitopenia (recuento plaquetario inferior a 100 000) debido a la infiltración de la médula ósea.
- Síntomas generales como debilidad, fatiga, sudoración nocturna, fiebre o pérdida de peso.
- Amiloidosis sistémica (AL) de cadena ligera, crioglobulinemia sintomática, enfermedad de las crioaglutininas o neuropatía periférica moderada a grave. (Se pueden encontrar explicaciones sobre estos cuadros en la sección [Síntomas de MW](#) del sitio web de IWMF).

- Síndrome de Bing-Neel (infiltración de células de MW en el cerebro, recubriendo el cerebro o médula espinal, o líquido que rodea el cerebro y la médula espinal).
- Aumento de tamaño progresivo y sintomático de los ganglios linfáticos, hígado o bazo.
- Enfermedad renal (nefropatía) relacionada con la MW.
- Masas de células de la MW fuera de la médula ósea o derrames pleurales (líquido en el pecho); el tratamiento se inicia en base a la ubicación, tamaño, y velocidad de crecimiento celular.

Dado que la MW sigue siendo una enfermedad muy heterogénea y que no hay dos pacientes iguales, los pacientes y los médicos deben decidir el tratamiento en función de la situación y las características de la enfermedad de cada paciente. Puede tratarse de la presencia de una o más citopenias (disminución de la producción de determinadas células sanguíneas); de la necesidad de un control rápido de la enfermedad agresiva; edad; comorbilidades (otros cuadros clínicos crónicos); estado de salud general, o el hecho de ser o no candidato para un posible trasplante autólogo de células madre.

Cuando se necesita una reducción inmediata de IgM (como en el síndrome de hiperviscosidad, crioglobulinemia sintomática, hemólisis grave debido a la enfermedad de las crioaglutininas, etc.) la terapia que actúa más rápido es la plasmaféresis, que es el procedimiento de extraer plasma con exceso de IgM de la sangre. Después de la plasmaféresis, los niveles de IgM se pueden reducir significativamente, pero el efecto es solo transitorio y se necesita una terapia sistémica con medicamentos para controlar la enfermedad. En algunos casos, puede ser necesario un procedimiento quirúrgico para colocar un catéter para plasmaféresis. Puede encontrar más información sobre plasmaféresis en una guía informativa separada del sitio web de la IWMMF en [IWMMF & Publicaciones afiliadas](#).

Los tratamientos farmacológicos suelen administrarse en un consultorio ambulatorio o en el hogar. El tratamiento se puede administrar vía oral, por medio de inyecciones intramusculares o subcutáneas o por terapia intravenosa. Algunos tratamientos requieren tomar ciertos medicamentos ese día o el día anterior con el fin de minimizar los efectos secundarios de este. Tradicionalmente, el tratamiento puede tardar meses en completarse, dependiendo del proceso de la terapia elegida. Los tratamientos dirigidos más novedosos, como ibrutinib, se administran por vía oral y requieren una dosis diaria habitual hasta que se produce la recaída o aparece una toxicidad importante.

Fuera de los ensayos clínicos, la elección del tratamiento tras una recaída depende del uso del tratamiento de primera línea, la calidad y la duración de la respuesta lograda con ese tratamiento y otras variables como la edad, la tolerancia al tratamiento inicial, la elegibilidad para un trasplante de células madre, etc. Es razonable reutilizar un agente único o un tratamiento de combinación si el paciente consiguió una respuesta duradera o a largo plazo; en caso de pacientes que obtuvieron respuestas cortas o resistencia al tratamiento de primera línea, el tratamiento de recidiva puede consistir en agentes de una clase distinta, tanto de forma aislada como combinados con otros fármacos.

En los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWMM) que se realizan cada dos años, se da cita a un panel de consenso formado por expertos internacionales en MW para actualizar las recomendaciones tanto para el tratamiento de primera línea como para el tratamiento de rescate en pacientes con MW. Estas recomendaciones se elaboran tras una exhaustiva revisión de los ensayos clínicos publicados y en curso sobre la MW. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN®), una alianza sin ánimo de lucro de los principales centros estadounidenses especializados en cáncer, actualiza también de forma regular un conjunto similar de directrices de práctica clínica para el tratamiento de la MW/LLP. Las recomendaciones indicadas en esta Guía de tratamiento se basan en ambos conjuntos de directrices.

A continuación se presenta una revisión de los **tratamientos que afectan las vías de señalización de las**

**células B.** El resto de opciones de tratamientos farmacológicos mencionados anteriormente se tratan en las Guías de opciones de tratamiento, disponibles en el sitio web de la IWMF en la sección [IWMF & Publicaciones afiliadas](#).

### Tratamientos específicos: Vías de señalización de las células B

Para vivir y multiplicarse, las células B se basan en una serie muy compleja de señales moleculares a través de proteínas superficiales que, a su vez, inician una serie de reacciones dentro de las células para permitir que las células desarrollen sus funciones normales. Esta cascada de señalización es un requisito fundamental para la supervivencia de las células B malignas, y en muchos casos, las células B malignas activan, suprimen o activan e inhiben estas señales para sobrevivir y crecer. Gracias a que los investigadores revelaron más información sobre los genes y su expresión proteica en la MW, están empezando a comprender las complicadas vías de señalización que están implicadas en la enfermedad y a desarrollar tratamientos que están dirigidos a partes específicas de estas vías, de modo que se interfiera con la supervivencia y el crecimiento de las células de la MW. También descubrieron que las respuestas a determinados tratamientos específicos pueden depender de la genética de la células, por ejemplo, la presencia o ausencia de mutaciones en los genes MYD88 y CXCR4 en células de MW.

Los tratamientos específicos difieren de los tradicionales en varios aspectos y estas diferencias tienen implicaciones importantes para los pacientes. Los tratamientos específicos son más específicos para las células tumorales que la quimioterapia. Casi todos los tratamientos específicos dirigidos a las vías de señalización de las células B son medicamentos orales diarios, lo que significa que se pueden llevar a casa. De este manera es más cómodo para el paciente, pero también significa que debe cumplir con la posología y el modo de tomar la medicación. Estos tratamientos no dañan las células madre de la médula ósea, aunque pueden tener efectos secundarios que pueden hacer que los pacientes necesiten una reducción de la dosis o interrumpan el uso. Estos tratamientos pueden conllevar mejoras drásticas del estado de la enfermedad, pero parecen ralentizar o detener el crecimiento de las células tumorales en lugar de eliminar completamente el cáncer. Esto significa que, una vez que los pacientes comienzan estos tratamientos, deben continuar con ellos hasta que dejan de funcionar o los efectos secundarios se vuelven intolerables. Esto representa un cambio significativo de las terapias anteriores que, mientras que no eliminaban completamente el cáncer, por lo general se administran de forma cíclica durante un período finito de tiempo y luego se interrumpe si una paciente alcanza una respuesta que reduce significativamente la carga de la enfermedad.

Aunque estos agentes específicos se están administrando clínicamente para la MW como monoterapias, los investigadores continúan investigando si los agentes específicos se pueden utilizar en combinación entre ellos o con otras terapias. Puede ser que las combinaciones puedan limpiar la médula ósea mejor. Si es así, las combinaciones pueden permitirles a los pacientes estar sin tratamiento durante largos períodos de tiempo, en lugar de tomar agentes específicos indefinidamente.

Los agentes orales específicos son muy caros y no todas las aseguradoras pagan por ellos. No están disponibles en todos los países. La normativa federal y estatal de los EE. UU. está cambiando para que al final Medicare, Medicaid y los seguros privados cubran este coste de la misma forma que cubren los fármacos administrados por vía intravenosa o inyectables, pero por el momento la disponibilidad y el coste siguen siendo un problema importante para muchos pacientes con cáncer en los EE. UU. y a nivel internacional.

#### Inhibidor de BTK Ibrutinib (Imbruvica)

El ibrutinib es un inhibidor de una enzima de la vía de señalización de las células B, denominada tirosinasa

de Bruton

(BTK). Había importantes motivos para comenzar a estudiar este fármaco en los pacientes con MW, ya que la BTK es excesivamente activada por la mutación génica MYD88 L265P, presente en un 90 %-95 % de los pacientes con MW. La BTK activada fomenta la supervivencia de las células de la MW mediante la activación posterior de una proteína importante denominada NF-κB en las células B. En 2015, la Administración estadounidense de medicamentos y alimentos (FDA) aprobó el uso de ibrutinib para la MW, y al momento es el único fármaco que recibió aprobación de la FDA para el tratamiento de la MW. Subsecuentemente, fue aprobado por el Ministerio de Salud de Canadá y la Agencia Europea de Medicamentos.

Ibrutinib solo, así como la combinación de ibrutinib con rituximab, se incluyen en la Directrices de la NCCN® como una Categoría 1 (régimen preferido) tanto para el tratamiento de primera línea como para MW recidivante/resistente. La dosis estándar de ibrutinib para pacientes con MW es 420 mg por día.

El ensayo clínico que condujo a la aprobación del ibrutinib fue un estudio de fase 2 sobre el medicamento en 63 pacientes con MW sintomáticos que recibieron al menos un tratamiento previo. El tiempo promedio hasta la respuesta fue de cuatro semanas. La tasa de respuesta global fue del 90,5 % con una tasa de respuesta importante del 73 %. Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento de grado 2 (moderado) o superior incluían neutropenia (recuento bajo de neutrófilos) (22 %); trombocitopenia (14 %); hemorragia posterior al procedimiento en un 3 %; hemorragias nasales asociadas con el uso de suplementos de aceite de pescado (3 %), y fibrilación auricular asociada con antecedentes de arritmia (5 %). Se observaron resultados similares en otros estudios. Una actualización a este estudio después de un seguimiento promedio a largo plazo de 47 meses informó tasas de respuesta general y mayor del 90,5 % y del 79,4 % respectivamente. No se observaron respuestas completas, pero 30,2 % alcanzaron una muy buena respuesta parcial.

Otro estudio de fase 2 evaluó ibrutinib en 30 pacientes con MW sintomáticos que no fueron previamente tratados. La tasa de respuesta global fue del 100 %, y la tasa de respuesta mayor fue del 83 %. En este estudio, los efectos secundarios notificados incluyeron artralgias (dolor articular), contusiones, neutropenia, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, fibrilación auricular e hipertensión (presión arterial alta).

De forma global, los pacientes con MW toleran bien el tratamiento con ibrutinib. Los pacientes notificaron sarpullidos cutáneos y cambios en la piel y las uñas. Se observó la aparición o se agravó la hipertensión (presión arterial alta). Se describió un efecto en la agregación plaquetaria, que produce complicaciones hemorrágicas. El uso del ibrutinib en pacientes que requieren anticoagulantes o productos medicinales que inhiben la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia y debe tenerse cuidado si se aplica un tratamiento anticoagulante. La enfermedad adquirida de von Willebrand es un trastorno hemorrágico que puede aparecer con un alto nivel de IgM. Se recomienda descartar la enfermedad de von Willebrand en pacientes con MW con antecedentes de hemorragia antes de comenzar el tratamiento con ibrutinib. En algunos casos, la reducción de la dosis de ibrutinib puede ayudar a aliviar alguno de sus efectos secundarios.

En una serie de 112 pacientes con MW tratados con ibrutinib, el riesgo acumulado de fibrilación auricular al año, a los dos años y a los tres años fue del 5,4 %, 7,1 % y 8,9 %, respectivamente. Los pacientes con antecedentes de fibrilación auricular recidivaban antes en comparación con los que no tenían esos antecedentes. Casi todos los pacientes que desarrollaron fibrilación auricular pudieron continuar con el ibrutinib tras la intervención cardíaca y/o con reducción de la dosis de ibrutinib. En pacientes con trastornos preexistentes que requieren tratamiento anticoagulante, se pueden considerar opciones de tratamiento alternativas, aunque la anticoagulación no es una contraindicación para el uso de ibrutinib. Los pacientes se deben controlar de cerca para detectar sangrados y se prefieren anticoagulantes orales directos como apixaban y rivaroxaban en lugar de warfarina para pacientes que necesitan anticoagulación.

Tanto la mutación MYD88 como la CXCR4 pueden afectar las respuestas global e importante al ibrutinib. Los pacientes con MW que tienen un MYD88 de tipo salvaje (no mutado) presentan una tasa de respuesta general menor y una ausencia de respuestas mayores, en comparación con los pacientes con una mutación del MYD88. Los pacientes con MW con mutaciones del CXCR4, especialmente las llamadas mutaciones del CXCR4 «sin sentido» presentan una tasa de respuesta general menor y pocas respuestas mayores al ibrutinib, así como respuestas retrasadas, que los pacientes sin mutaciones del CXCR4. Las mutaciones «sin sentido» involucran un cambio en el código genético del ADN que introduce una señal de «alto». Cuando se forman nuevas proteínas CXCR4, la proteína se trunca dando como resultado una proteína incompleta. La parte de la proteína que sigue a una mutación «sin sentido» falta completamente. Esto es diferente a una mutación «fuera de marco», que se debe a una mutación genética que causa una alteración en la lectura del ADN. NCCN® e IWWMF recomiendan analizar la presencia de la mutación MYD88 L265P en la médula ósea mediante la AS-PCR (reacción en cadena de la polimerasa específica de alelo) y otras técnicas especializadas de PCR como una parte esencial de la preparación de los pacientes con diagnóstico reciente, y que los pacientes con un estado de mutación MYD88 y CXCR4 desconocido se sometan a pruebas para ambos estados antes del tratamiento con ibrutinib, como el estado de mutación MYD88 y CXCR4 pueden afectar a la respuesta de la enfermedad.

No debe interrumpirse el tratamiento con ibrutinib, excepto de forma temporal en caso de intervenciones quirúrgicas y odontológicas invasivas, a menos que se produzca toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Puede producirse un aumento de la IgM sérica y una disminución de la hemoglobina si se interrumpe temporalmente el tratamiento con ibrutinib y no debe considerarse necesariamente como un fallo del tratamiento. Los pacientes pueden sufrir síntomas de abstinencia como fatiga, fiebre o sudoración nocturna, lo que se puede manejar con prednisona oral (10 mg dos veces por día) mientras que el ibrutinib se suspenda. Las recomendaciones actuales para suspender el ibrutinib para procedimientos quirúrgicos depende de lo invasivo del procedimiento y por lo general puede variar entre 3 y 5 días antes y después.

En pacientes que interrumpen el ibrutinib debido a la progresión de la enfermedad o a una toxicidad inaceptable, el 50 % tiene una recuperación de IgM dentro de las primeras cuatro semanas posteriores. Se sugiere que un tratamiento necesario subsiguiente debido a la progresión de la enfermedad se inicie de inmediato, y se debe considerar una terapia de transición con ibrutinib combinado con la siguiente línea de tratamiento durante uno o dos ciclos antes de interrumpir completamente el ibrutinib.

En 2018, la FDA estadounidense y la Agencia Europea de Medicamentos aprobaron la combinación de ibrutinib con el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan). La aprobación se basó en el ensayo clínico iNOVATE de Fase 3, en el cual la combinación de ibrutinib y rituximab se asoció con un tiempo de respuesta más rápido, mayores tasas de respuesta y mejor supervivencia libre de progresión que el placebo y rituximab. Sin embargo, la ausencia de un grupo de estudio de ibrutinib con placebo llevó a un continuo debate sobre los méritos del ibrutinib como monoterapia versus esta combinación.

El ibrutinib demostró penetrar en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Los estudios sugirieron que el ibrutinib es efectivo en el tratamiento de pacientes con MW con la rara complicación del Síndrome de Bing Neel (BNS), en el cual las células linfoplasmácicas de las células de MW invaden en sistema nervioso central. Un estudio retrospectivo evaluó el ibrutinib en 28 pacientes con BNS, aproximadamente la mitad de los pacientes tomó 560 mg de ibrutinib por día y aproximadamente la mitad tomó la dosis estándar de 420 mg., las mejoras sintomáticas se vieron en el 85 % de los pacientes que tomaron 560 mg diarios dentro de los tres meses de iniciado el tratamiento. La supervivencia de 2 años sin eventos (supervivencia sin desarrollo de síntomas adicionales relativos a la progresión de la enfermedad) fue del 80 %.

Se describió la resistencia a ibrutinib en pacientes con MW, especialmente después de varios años de tratamiento. Un mecanismo de resistencia es una mutación del gen BTK, lo que da como resultado un aminoácido alterado en la proteína BTK. Se la llama mutación de C481S, en la cual una cisteína en posición

481 se cama a serina. Se están investigando otras causas de la resistencia al ibrutinib.

Muchos de los efectos secundario del ibrutinib ocurren porque no solo inhibe la BTK, el efecto deseado, sino que también inhibe sin especificidad otras varias proteínas celulares (llamadas quinasas). Estos llamados efectos inespecíficos pueden causar algunos de los efectos adversos vistos con el ibrutinib. Se estuvieron desarrollando nuevos inhibidores de la BTK más específicos para mejorar las respuestas, reducir algunos de los efectos secundarios con ibrutinib y superar la resistencia.

### **Inhibidor de BTK Acalabrutinib (Calquence)**

Acalabrutinib, un inhibidor de BTK de segunda generación, se diseñó para reducir los efectos colaterales al inhibir más específicamente la BTK mientras minimiza la inhibición de otras quinasas. Este tratamientos específicos se evaluó en un estudio de fase 2 de 106 pacientes, de los cuales 14 no recibieron tratamiento previo y 92 fueron tratados previamente. A un seguimiento promedio de 27 meses, el acalabrutinib se asoció con una tasa de respuesta general del 93 % en ambos grupos de paciente, con una tasa de respuesta mayor del 79 % en pacientes no tratados anteriormente y del 80 % en pacientes tratados anteriormente. Los efectos adversos comunes incluyeron dolor de cabeza, diarrea, contusiones, fatiga, náuseas y dolores musculares. Los efectos adversos más serios de grado 3 o peor incluyeron neutropenia e infecciones respiratorias de vías inferiores. La proporción de pacientes que tuvieron fibrilación auricular fue del 5 %. La dosis típica para pacientes con MW es de 100 mg dos veces al día.

El acalabrutinib está aprobado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de linfocitos pequeños (LLP) y linfoma de células del manto. No está aprobado para MW pero se puede prescribir como alternativa. Aunque no es un régimen preferido en la Directrices NCCN®, está listado como uno de los otros regímenes recomendados para pacientes con MW previamente tratados. El acalabrutinib, como el ibrutinib, depende de unir el aminoácido cisteína en la posición 481 de la BTK. Entonces, si la resistencia al ibrutinib se basa en la mutación C481S de la BTK, también es posible que haya resistencia al acalabrutinib.

### **Inhibidor de BTK Zanubrutinib (Brukinsa)**

Zanubrutinib, otro inhibidor de BTK de segunda generación, también se diseñó para reducir los efectos colaterales al inhibir más selectivamente la BTK mientras minimiza la inhibición de otras quinasas.

Un ensayo clínico de Fase 1/2 observó al zanubrutinib en 77 pacientes con MW, incluyendo 24 que nunca recibieron tratamiento y 53 que ya fueron tratados. En un seguimiento promedio de 36 meses, zanubrutinib mostró una tasa de respuesta general del 96 % con una tasa de respuesta mayor del 82 %. Se observaron efectos adversos de leves contusiones o sangrados y una tasa de fibrilación auricular del 5 %.

Un estudio más reciente de Fase 3 comparó el zanubrutinib con el ibrutinib en pacientes con MW sintomáticos. Aunque se obtuvo una muy buena respuesta parcial en pacientes con zanubrutinib (28 %) versus pacientes con ibrutinib (19 %), ese resultado no fue estadísticamente significativo. Se asoció al zanubrutinib con una menor tasa de fibrilación auricular que al ibrutinib (2 % vs. 15 %). Diversos otros efectos colaterales, como espasmos musculares, contusiones, diarrea, edema periférico (inflamación de las piernas), y neumonía se vieron en menos pacientes con zanubrutinib comparado con el ibrutinib. Por otro lado, hubo una tasa más alta de neutropenia (conteo bajo de neutrófilos en la sangre) con zanubrutinib que con ibrutinib (29 % vs. 13 %), pero no se observó un aumento de las infecciones, lo que se espera que ocurra cuando hay neutropenia. Un grupo separado de esta estudio evaluó pacientes con MW sin la mutación MYD88 L265P y descubrió que el zanubrutinib podía inducir respuestas en estos pacientes, con una tasa de respuesta general del 77 %.

La dosis de zanubrutinib en MW es de 160 mg dos veces al día. En el momento de la actualización de esta guía de opciones de tratamiento, noviembre de 2021, zanubrutinib tiene la aprobación para el tratamiento de pacientes con MW por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., Health Canada, Australia, y cuenta con la aprobación condicional de National Medical Products Administration (NMPA) de China para el tratamiento de la MW recidivante o refractaria. La Agencia Europea de Medicamentos aprobó zanubrutinib para el tratamiento de pacientes con MW que hayan recibido al menos una terapia previa o para el tratamiento de primera línea de pacientes no aptos para la quimioinmunoterapia. Zanubrutinib se agregó a las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) como tratamiento de Categoría 1 (preferido) para pacientes no tratados anteriormente y aquellos con una enfermedad recidivante.

El zanubrutinib, como el acalabrutinib y el ibrutinib, también depende de la cisteína en la posición 481 de la BTK. Entonces, si la resistencia al ibrutinib se basa en la mutación C481S de la BTK, también habrá resistencia al zanubrutinib.

### Otros inhibidores de BTK

Hay varios otros inhibidores de BTK en desarrollo. Tirabrutinib (Velembro) se evaluó en una dosis de 480 mg una vez al día en 27 pacientes con MW, tanto sin como con tratamiento previo. La tasa de respuesta global fue del 94 %, y la tasa de respuesta mayor fue del 78 % en pacientes no tratados anteriormente, mientras que la tasa de respuesta global fue del 100 %, y la tasa de respuesta mayor fue del 89 % en pacientes tratados anteriormente. Se informó la aparición de sarpullido en el 41 % de los pacientes, y neutropenia grave en el 7 %.

Como las mutaciones en la BTK pueden ser adquiridas por pacientes en tratamiento con ibrutinib y pueden llevar a una resistencia al tratamiento, ahora se está evaluando la tercera generación de inhibidores de BTK que se une de otra manera a la BTK. Estos incluyen al ARQ 531 y al pirtobrutinib (LOXO-305), ambos en ensayos clínicos con pacientes con MW cuya enfermedad progresara mientras estaban en tratamiento con ibrutinib.

### Inhibidor de BCL-2 Venetoclax (Venclexta o Venclyxta)

Venetoclax es un inhibidor del BCL-2 (linfoma de linfocitos B-2), que es un miembro de la familia de las proteínas BH3 que regula la muerte celular (apoptosis). BCL-2 inhibe la apoptosis normal, lo que hace que las células vivan más. Si las células cancerosas sobreexpresan el BCL-2, la supervivencia extendida de las células cancerosas hace que la población de células cancerosas se expanda. Venetoclax se aprobó en los EE. UU. para el tratamiento de LLC y LLP. Venetoclax se estudió en un ensayo de fase 2 de MW recidivante/resistente, donde mostró resultados provisionales prometedores, con una tasa de respuesta general del 90 % y una tasa de respuesta mayor del 83 %. Los efectos adversos de grado 3 o peores incluyeron neutropenia, anemia y diarrea.

La dosis de Venetoclax es algo inusual, ya que al comienzo del tratamiento debe ser aumentada de una dosis baja a una dosis más alta durante un período de varias semanas para evitar un efecto adverso llamado síndrome de lisis tumoral. El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una afección que ocurre cuando una gran cantidad de células cancerosas mueren rápidamente. Las células que mueren liberan grandes cantidades de potasio, fosfato y ácido úrico en la sangre, lo que puede ocasionar problemas renales o cardíacos, provocar una insuficiencia renal y ser potencialmente letal. En el ensayo de fase 2 de pacientes con MW, solo se informó un SLT, y eso se basó en evidencia de laboratorio de la afección, no hubo síntomas clínicos de SLT. Para ayudar a evitar el SLT, se recomienda que se trate profilácticamente a los pacientes con el medicamento allopurinol y que mantengan una buena hidratación durante el aumento de dosis de venetoclax. La dosis después del aumento en este ensayo fue de 800 mg una vez al día.

En base a los resultados promisorios vistos con la combinación de ibutrinib y venetoclax en pacientes con LLC, comenzó un estudio de fase 2 utilizando esta combinación en el tratamiento de paciente con MW sin tratamiento previo con la mutación del MYD88. Ambos medicamentos se están administrando durante dos años con un seguimiento de cuatro años. El resultado deseado es que esta combinación elimine la mayoría de las células malignas en la médula ósea y dé como resultado una respuesta al tratamiento que le permita a los pacientes tener una pausa de tratamiento prolongada.

Ahora están en desarrollo inhibidores del BCL-2 de segunda generación, así como otros medicamentos dirigidos a proteínas BH3 adicionales.

### **Inhibidor de las vías de señalización PI3K/AKT/mTOR everolimus (Afinitor)**

El everolimus bloquea la mTOR, una proteína en la vía PI3K/AKT/mTOR que estimula el crecimiento y la supervivencia celulares. Esta vía de señalización está presente en varios tipos de células, incluyendo en células B, y por lo tanto se utiliza para tratar cánceres sólidos como cánceres de células B. La efectividad del inhibidor PI3K en cánceres de células B parece resultar de la interferencia con la capacidad de las células cancerosas de responder a las señales del microentorno del tumor.

Un ensayo de fase 2 sobre el everolimus en 60 pacientes con MW recidivante/resistente mostró una tasa de respuesta parcial del 50 % y una tasa de respuesta importante del 23 %. Las toxicidades incluyeron anemia de grado 3-4 (severa) (27 %), leucopenia (22 %), trombocitopenia (20 %), diarrea (5 %), fatiga (8 %) y neumonía (5 %). Entre los pacientes con MW sintomáticos que no recibieron tratamiento previo, la tasa de respuesta global y la tasa de respuesta importante fueron del 72 % y del 60 %, respectivamente. Era frecuente la discordancia (falta de concordancia) entre los niveles séricos de IgM y la respuesta de la médula ósea, lo que complicaba la valoración de la respuesta. Las llagas bucales eran frecuentes (8 %) y los enjuagues con una solución de dexametasona oral resultaban útiles.

Se recomienda el uso de everolimus como una opción para el tratamiento de la MW recidivante/resistente, aunque debido a la toxicidad asociada al fármaco (ver anterior), es mejor considerar al everolimus en caso de pacientes que no responden o cuya enfermedad progresó tras múltiples líneas de otros tratamientos mejor tolerados. Las biopsias de médula ósea en serie pueden ayudar a aclarar la respuesta de la enfermedad al everolimus. Actualmente el fármaco está disponible en EE. UU. como una indicación no habitual para la MW, aunque no lo está en muchos otros países.

### **Otros inhibidores de las vías de señalización PI3K/AKT/mTOR**

Dentro de las vías de señalización PI3K/AKT/mTOR hay componentes diferentes a mTOR que pueden ser el objetivo para reducir el crecimiento y la supervivencia de la células cancerosas.

Uno de los primeros inhibidores desarrollados en esta vía de señalización fue el idelalisib (Zydelig) que tenía como objetivo la enzima PI3K quinasa. Idelalisib está aprobado por la FDA para LLC, linfoma folicular recidivante y LLP recidivante. Se evaluó en un estudio de fase 1/2 en diez pacientes previamente tratados y se asoció con una tasa de respuesta general del 80 %. Los efectos adversos más comunes de grado 3 o mayores incluyeron neutropenia, diarrea y toxicidad hepática. Otro estudio de fase 2 de 30 pacientes con MW previamente tratados se finalizó antes debido a la toxicidad hepática.

Los nuevos inhibidores PI3K se desarrollaron para reducir las toxicidades asociadas al idelalisib. Estos incluyen copanlisib (Aliqopa), duvelisib (Copiktra) y umbralisib (Ukoniq). Estos nuevos inhibidores fueron aprobados por la FDA para LLC o varios linfoma no Hodgkin y se estudiaron en MW con resultados alentadores, sin embargo, actualmente no están incluidos en las directrices de NCCN® ni en la recomendaciones del panel de consenso

IWWM para pacientes con MW.

### Agradecimientos

La IWMF agradece las aportaciones que conjeturaron las directrices terapéuticas publicadas por los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWM) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). La IWMF también agradece a la Dr. Shayna Sarosiek del Dana-Farber Cancer Institute de Boston, MA, por la revisión médica de esta publicación.

### Acercas de la IWMF

The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) es una organización sin fines de lucro 501(c)(3), dirigida por voluntarios y fundada por pacientes con una visión importante: "Un mundo sin MW", y la misión de "Apoyar y educar a todos los afectados por la MW mientras se avanza en la búsqueda de una cura".

Se puede encontrar más información acerca de la macroglobulinemia de Waldenström y los servicios y apoyo de la

IWMF y sus organizaciones afiliadas se pueden encontrar en nuestro sitio web, [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com).

La IWMF depende de donaciones para continuar su misión y apreciamos su apoyo. La Fundación posee una oficina comercial en 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, los EE. UU. Puede ponerse en contacto por teléfono al +1 941-927-4963, por fax al +1 941-927-4467 o por correo electrónico a través de [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com).

**Financiación proporcionada por una subvención educativa irrestricta de Pharmacyclics LLC, una compañía de AbbVie, y Janssen Biotech, Inc.**



La información presentada solo tiene una finalidad educativa. No pretende reemplazar el asesoramiento profesional de un médico. Antes de usar la información, los pacientes deben consultar con un especialista médico con experiencia en el tratamiento de la MW, que es quien debe tratarlos. Les pedimos a los pacientes que no utilicen la información del presente sin comentárselo a su especialista médico.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Diciembre de 2021