

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é um linfoma raro e indolor que é tipicamente diagnosticado em doentes mais velhos, com uma idade média no diagnóstico de aproximadamente 73 anos. Os doentes jovens com MW constituem um subgrupo mais pequeno de doentes com esta neoplasia maligna.

Menos de 10% dos doentes com MW têm menos de 50 anos e 25% têm menos de 60 anos aquando do diagnóstico; assim, têm sido frequentemente sub-representados na literatura e nos ensaios clínicos. Geralmente, os doentes mais jovens têm uma melhor reserva orgânica e funcional, ou seja, a capacidade de regressar com êxito ao seu estado fisiológico original após períodos de stress, em comparação com os doentes mais velhos, podendo assim tolerar melhor a terapia. Por conseguinte, o curso da doença e do tratamento da MW é diferente em doentes mais jovens do que em doentes mais velhos, que têm frequentemente uma taxa mais elevada de comorbilidades ou outros problemas de saúde e não conseguem tolerar regimes de tratamento mais agressivos.

Para além da falta de estudos que tenham avaliado especificamente doentes jovens com MW, muitos dos dados disponíveis são anteriores à utilização generalizada dos inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK), o que limita as conclusões que podem ser tiradas nesta era moderna de tratamento.

Nesta Ficha de dados, resumimos os dados atuais e as informações relevantes relacionadas com doentes jovens com MW. O limite de idade na maioria dos estudos que definem a MW em doentes mais jovens é de 50 anos, embora esta seja uma definição arbitrária (Nelson et al. 2013; Kyle et al. 2012). Para efeitos da presente Ficha de dados, esta é a definição que utilizaremos, salvo indicação em contrário.

EPIDEMIOLOGIA DA MW

- A MW é uma doença rara com uma incidência de aproximadamente três casos por milhão de pessoas por ano, com 1400 novos casos diagnosticados nos Estados Unidos todos os anos.
- Cerca de 60% dos doentes são do sexo masculino.
- A MW é muito mais comum na população caucasiana do que noutros grupos. Especificamente, é pouco frequente na população negra, que representa cerca de 5% dos casos, e em indivíduos provenientes ou com famílias provenientes do México.
- Os familiares de primeiro grau de doentes com MW têm uma frequência de desenvolvimento de MW superior à esperada, embora o risco absoluto permaneça baixo. Numa grande base de dados, o diagnóstico de MW foi 15,8 vezes mais elevado nos familiares de primeiro grau do que na população geral.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA MW EM DOENTES JOVENS

- Num estudo sobre a MW em doentes jovens (menos de 55 anos), a maioria dos doentes (70%) era assintomática à data de apresentação. (Varettoni et al. 2020)
- No entanto, os doentes jovens com MW que eram sintomáticos no momento do diagnóstico tinham tendência a apresentar taxas mais elevadas de gânglios linfáticos aumentados (linfadenopatia), baço aumentado (esplenomegalia), sintomas de hiperviscosidade (aumento da espessura do sangue) e níveis séricos de IgM quando comparados com os doentes mais velhos. É possível que, dada a sua melhor reserva orgânica e funcional, os doentes mais jovens sejam mais capazes de compensar as pressões fisiológicas da doença inicial, apresentando assim mais tarde características mais avançadas. (Piccirillo et al. 2008)
- A proporção de MW de evolução lenta (assintomática), o tempo médio desde o diagnóstico até ao início da terapia de primeira linha e a pontuação do Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica para a Macroglobulinemia de Waldenström (pontuação IPSSWM) ajustada à idade no momento do início da terapia foram semelhantes entre os doentes com MW mais velhos (mais de 65 anos) e mais jovens (menos de 50 anos). (Chohan et al. 2023) O IPSSWM é uma ferramenta de prognóstico utilizada para estimar a probabilidade de sobrevivência em doentes com MW e tem em conta vários fatores clínicos e laboratoriais, como a idade, os níveis de hemoglobina, a contagem de plaquetas, os níveis de beta-2-microglobulina e os níveis séricos de proteína monoclonal. (Morel et al. 2009)
- Entre os doentes com historial familiar documentado, a incidência de MW familiar foi de 13% nos doentes mais jovens (menos de 50 anos), o que é estatisticamente semelhante à incidência de 9% nos doentes mais velhos (mais de 65 anos). (Chohan et al. 2023)
- Avaliando a gravidade/risco da doença, a maioria dos doentes jovens apresentava um risco de morte muito baixo ou baixo (92%), de acordo com a pontuação IPSSWM revista, e uma fração mais pequena apresentava um risco intermédio (8%). (Varettoni et al. 2020) O IPSSWM revista tem em consideração a idade, os níveis de beta-2-microglobulina, LDH e albumina. (Kastritis et al. 2019)
- A prevalência da mutação MYD88 L265P (90%) e das mutações CXCR4 (44%) em doentes jovens foi semelhante à prevalência esperada nesta doença e não foi diferente quando comparada com doentes mais velhos. (Babwah et al. 2019; Chohan et al. 2023)

PROGNÓSTICO DA MW EM DOENTES JOVENS

- Em geral, existem muito poucos estudos que avaliam os resultados da população mais jovem com MW e os dados disponíveis são confusos devido à potencial sobrestimação da sobrevivência, provocada pela inclusão de doentes com MW de evolução lenta.(Pophali et al. 2019)
- A sobrevivência estimada dos doentes mais jovens com MW é muito mais longa do que a dos doentes mais velhos. Em doentes com MW sintomática que requerem tratamento, um estudo mostrou que, dez anos após o tratamento de primeira linha, 86% dos doentes com menos de 45 anos e 74% dos doentes com menos de 50 anos estavam vivos, em comparação com 31% dos doentes mais velhos (mais de 65 anos). Em geral, os doentes jovens com MW têm um excelente prognóstico com regimes de tratamento de quimioimunoterapia (menos de 2% dos doentes foram tratados com inibidores da BTK neste estudo).(Babwah et al. 2019) (Chohan et al. 2023)
- Os doentes mais jovens com MW (menos de 50 anos) tiveram uma sobrevivência global (OS) significativamente mais longa em comparação com os doentes mais velhos (mais de 65 anos), provavelmente no contexto de uma melhor reserva funcional e menos comorbilidades.(Piccirillo et al. 2008) No entanto, enquanto apenas metade das mortes no grupo de doentes mais velhos com MW estavam relacionadas com a MW, mais de 90% das mortes nos doentes mais jovens estavam relacionadas com a MW.(Chohan et al. 2023)

INÍCIO DO TRATAMENTO DA MW EM DOENTES JOVENS

- A maioria dos doentes jovens com MW (menos de 45 anos) não necessitava de tratamento no momento do diagnóstico, mas necessitou de iniciar o tratamento num tempo médio de 2,5 anos após o diagnóstico.(Babwah et al. 2019)

CONSIDERAÇÕES ÚNICAS SOBRE O TRATAMENTO DA MW EM DOENTES JOVENS

- Apesar das diferenças nos resultados, a estratégia de tratamento ideal para os doentes mais jovens não está bem definida.
- Em doentes mais jovens, com uma esperança de vida mais longa, é vital considerar uma estratégia de tratamento a longo prazo para maximizar os intervalos sem tratamento, minimizando ao mesmo tempo o risco de efeitos secundários persistentes ou tardios da terapia. A forma mais simples de atingir estes objetivos é garantir que o tratamento só é administrado quando absolutamente necessário (espaçando/adiando os tratamentos tanto quanto possível). A gestão da MW em doentes mais jovens é uma maratona e não um sprint.

Ficha de dados sobre doentes jovens com macroglobulinemia de Waldenström

- A profundidade da resposta alcançada com o tratamento parece estar correlacionada com a melhoria da sobrevivência.(Perera et al. 2021) Enquanto os doentes mais velhos, com uma taxa mais elevada de comorbidades, podem não tolerar terapias mais agressivas (associadas a uma taxa mais elevada de respostas mais profundas), os doentes mais jovens podem retirar delas o maior benefício. Ainda não foram efetuados estudos para explorar esta abordagem, pelo que os doentes mais jovens devem cooperar estreitamente com os seus médicos para definir a melhor estratégia de tratamento.
- Os doentes mais jovens têm maior probabilidade de serem candidatos a um transplante autólogo de células estaminais, pelo que este tratamento não deve ser automaticamente excluído. A preparação é importante, portanto, a colheita de células estaminais deve fazer parte do plano de tratamento no início da doença. Com terapias novas e melhores, o transplante de células estaminais está a tornar-se uma opção menos relevante, mas é melhor estar preparado para isso e realizar uma colheita de células estaminais do que não ter esta opção disponível se alguma vez for necessário.
- Para um grupo tão único de doentes com uma doença rara, os doentes mais jovens com MW devem considerar sempre a opinião de um especialista relativamente à gestão da sua doença.

VIVER COM A MW

- Ser um doente com MW significa viver e coexistir com esta doença. No momento do diagnóstico, os doentes mais jovens com MW tendem a ter um conjunto diferente de prioridades nas suas vidas em comparação com os doentes mais velhos, incluindo trabalho e carreiras profissionais, exigências familiares e filhos mais novos/membros mais velhos da família de quem cuidar, uma situação financeira menos estável, etc.
- Cada doente tem uma situação psicossocial única que não deve ser ignorada. Poderá haver preocupações sobre a forma como o diagnóstico de MW afeta o doente e a família. Todos estes medos e preocupações são normais.
- Se for um doente mais jovem, falar com um dos seus profissionais de saúde pode ajudá-lo a lidar com estes medos e a encontrar apoio quando disponível. Se se sentir emocionalmente abalado após o diagnóstico de MW, informe o seu médico. Este pode pô-lo em contacto com serviços de apoio e pode também oferecer-lhe opções de tratamento para preocupações específicas ou encaminhá-lo para um profissional de saúde mental.
- Para além dos seus profissionais de saúde, existem vários grupos e organizações de apoio, por exemplo, a International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWWMF), a Leukemia & Lymphoma Society (LLS), a American Cancer Society e a National

Comprehensive Cancer Network (NCCN®), que fornecem recursos e contactos de outros doentes que passam pelos mesmos desafios.

- Para viver com a MW, é importante:
 - Manter-se ativo – Os estudos mostram que as pessoas ativas têm melhores resultados do que aquelas que passam grande parte do dia na cama ou numa cadeira. Num estudo realizado em doentes com linfoma, os que praticavam exercício físico pelo menos 150 minutos por semana tiveram melhores resultados com o tratamento e viveram mais tempo. Qualquer atividade, mesmo que seja durante cinco minutos, é melhor do que nada.
 - Ter uma alimentação equilibrada – Ter uma dieta saudável com pelo menos cinco porções diárias de frutas e legumes pode ajudá-lo a manter o seu peso e energia. A quantidade de proteína IgM no sangue não é afetada pela quantidade de proteínas na sua dieta. Não há necessidade de limitar as proteínas na sua dieta. Não se sabe se uma determinada dieta pode diminuir o risco de o linfoma progredir ou não responder ao tratamento.
 - Descansar o suficiente – Tenha uma boa noite de sono e evite a fadiga durante o dia, descansando ou dormindo entre atividades. A maioria dos adultos precisa de sete a nove horas de sono por noite.
 - Encontrar um "novo normal" – Após o diagnóstico de MW, pode sentir que a sua vida mudou e é comum sentir emoções como ansiedade, depressão, raiva e culpa. É importante partilhar o que se sente como forma de lidar com o diagnóstico de cancro. Muitas vezes, é benéfico para os doentes partilharem o que sentem com familiares, amigos ou outros doentes que estão a passar pelos mesmos desafios. Também é importante partilhar o que está a sentir com os seus profissionais de saúde, especialmente se esses sentimentos forem avassaladores para si. Existe um grupo de apoio da IWMF para jovens doentes com MW; contacte a IWMF para obter mais informações sobre como aderir a este grupo.

REFERÊNCIAS

- Babwah, A., J. Gustine, K. Meid, T. Dubeau, L. Xu, G. Yang, Z. R. Hunter, S. P. Treon, and J. J. Castillo. 2019. 'Long survival in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia diagnosed at a young age', *Br J Haematol*, 185: 799-802.
- Castillo, J. J., A. J. Olszewski, S. Kanan, K. Meid, Z. R. Hunter, and S. P. Treon. 2015. 'Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database', *Br J Haematol*, 169: 81-9.

- Chohan, K. L., J. Paludo, N. Vallumsetla, D. Larson, R. L. King, R. He, W. Gonsalves, D. Inwards, T. E. Witzig, A. Swaika, T. Jain, N. Leung, S. Ailawadhi, C. B. Reeder, M. Q. Lacy, S. V. Rajkumar, S. Kumar, R. A. Kyle, M. A. Gertz, S. M. Ansell, and P. Kapoor. 2023. 'Survival trends in young patients with Waldenstrom macroglobulinemia: Over five decades of experience', *Am J Hematol*, 98: 432-39.
- Kastritis, E., P. Morel, A. Duhamel, M. Gavriatopoulou, M. C. Kyrtsionis, E. Durot, A. Symeonidis, K. Laribi, E. Hatjiharissi, L. Ysebaert, A. Vassou, N. Giannakoulas, G. Merlini, P. Repousis, M. Varettoni, E. Michalis, B. Hivert, M. Michail, E. Katodritou, E. Terpos, V. Leblond, and M. A. Dimopoulos. 2019. 'A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia', *Leukemia*, 33: 2654-61.
- Kyle, R. A., J. T. Benson, D. R. Larson, T. M. Therneau, A. Dispenzieri, S. Kumar, L. J. Melton, and S. V. Rajkumar. 2012. 'Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results', *Blood*, 119: 4462-66.
- Morel, P., A. Duhamel, P. Gobbi, M. A. Dimopoulos, M. V. Dhodapkar, J. McCoy, J. Crowley, E. M. Ocio, R. Garcia-Sanz, S. P. Treon, V. Leblond, R. A. Kyle, B. Barlogie, and G. Merlini. 2009. 'International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia', *Blood*, 113: 4163-70.
- Nelson, Sydney , Lawrence H. Boise, Jonathan L. Kaufman, Leonard T Heffner, Nishi N Shah, Mary Jo Lechowicz, Sagar Lonial, and Ajay K. Nooka. 2013. *Changing Epidemiology and Improved Survival In Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia: Review Of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data*.
- Perera, Nirosha D., Jithma P. Abeykoon, Jorge J. Castillo, Joshua Gustine, Marzia Varettoni, Alessandra Tedeschi, Chiara Cavalloni, Anna Maria Frustaci, Matthew J. Maurer, Prashant Kapoor, Thomas Matthew Habermann, Thomas E. Witzig, Robert A. Kyle, Morie A. Gertz, Steven P. Treon, Stephen M. Ansell, and Jonas Paludo. 2021. 'Prognostic impact of depth of response in Waldenström macroglobulinemia patients treated with fixed duration chemoimmunotherapy', *Journal of Clinical Oncology*, 39: 8049-49.
- Piccirillo, J. F., A. Vlahiotis, L. B. Barrett, K. L. Flood, E. L. Spitznagel, and E. W. Steyerberg. 2008. 'The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum', *Crit Rev Oncol Hematol*, 67: 124-32.
- Pophali, P. A., A. Bartley, P. Kapoor, W. I. Gonsalves, A. A. Ashrani, A. L. Marshall, M. A. Siddiqui, R. A. Kyle, and R. S. Go. 2019. 'Prevalence and survival of smoldering Waldenstrom macroglobulinaemia in the United States', *Br J Haematol*, 184: 1014-17.
- Varettoni, M., A. Ferrari, A. M. Frustaci, V. V. Ferretti, R. Rizzi, M. Motta, F. Piazza, M. Merli, G. Benevolo, C. Visco, L. Laurenti, S. Ferrero, M. Gentile, V. Del Fabro, A. Abbadessa, C. Klersy, P. Musto, N. Fabbri, M. Deodato, I. Dogliotti, C. Greco, A. Corbingi, S. Luminari, and L. Arcaini.

2020. 'Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies', *Am J Hematol*, 95: 1473-78.

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

AGRADECIMENTOS

A IWMF agradece ao Dr. Jonas Paludo, Professor Assistente de Medicina e Oncologia e membro dos Grupos de Doenças de Linfoma, Terapia Celular e Transplante de Células Estaminais da Mayo Clinic em Rochester, MN, pela sua autoria principal desta Ficha de dados da IWMF, em conjunto com o Grupo Internacional de Apoio a Jovens com MW da IWMF e Michelle Postek, Gestora de Informação e Apoio, escritório da IWMF.

A IWMF agradece ainda as contribuições importantes para o nosso conhecimento acerca da MW que foram publicadas pela International Workshops on Waldenström Macroglobulinemia (IWWM) e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN®).

ACERCA DA IWMF

A International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) é uma organização sem fins lucrativos 501(c)(3) fundada por doentes e conduzida por voluntários que conta com uma importante visão, "Um mundo sem MW", e uma missão para "Apoiar e educar todas as pessoas afetadas pela MW para melhorar os resultados dos doentes enquanto se avança com a descoberta de uma cura".

É possível obter mais informações acerca da macroglobulinemia de Waldenström e os serviços e a assistência oferecidos pela IWMF e as respetivas organizações afiliadas no nosso site, www.iwmf.com.

A IWMF depende de donativos para continuar a sua missão e, nesse sentido, agradecemos o seu apoio. A Fundação mantém um escritório aberto em 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL

Ficha de dados sobre doentes jovens com macroglobulinemia de Waldenström

34238, EUA. É possível contactar o escritório por telefone via +1 941-927-4963, por fax via +1 941-927-4467 ou por e-mail via info@iwmf.com.

As informações aqui apresentadas servem meramente para motivos pedagógicos. Não se destinam a substituir qualquer aconselhamento médico profissional. Os doentes devem usar as informações fornecidas mediante o total acompanhamento, e sob o cuidado, de um médico com experiência no tratamento de MW. Desencorajamos o uso das informações aqui contidas por parte de um doente sem que este informe o seu médico.

Esta Ficha de dados foi apoiada pela Pharmacyclics, uma empresa AbbVie e a Janssen Biotech, Inc.

