

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma indolente poco frecuente que suele diagnosticarse en pacientes de edad avanzada con una edad promedio de aproximadamente 73 años al momento del diagnóstico. Los pacientes jóvenes con MW constituyen un subgrupo más reducido de pacientes con esta malignidad.

Menos del 10 % de los pacientes con MW son menores de 50 años, y el 25 % son menores de 60 años en el momento del diagnóstico; por lo que suele haber poca representación de este subgrupo en la literatura y en los ensayos clínicos. En general, los pacientes más jóvenes gozan de una mejor reserva orgánica y funcional o de la capacidad de volver con éxito a su estado fisiológico original tras períodos de estrés en comparación con los pacientes de mayor edad y, por lo tanto, pueden tolerar mejor el tratamiento. Por consiguiente, la evolución de la enfermedad y el tratamiento de la MW es diferente en los pacientes más jóvenes que en los de mayor edad, ya que estos últimos suelen presentar una mayor tasa de comorbilidades u otras afecciones y no pueden tolerar regímenes de tratamiento más agresivos.

Además de la falta de estudios que hayan evaluado específicamente a pacientes jóvenes con MW, gran parte de los datos disponibles son anteriores al uso generalizado de los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por su sigla en inglés), lo que limita las conclusiones que pueden obtenerse en esta era moderna de tratamiento.

En esta hoja informativa, resumimos los datos actuales y la información pertinente a los pacientes jóvenes con MW. El límite de edad en la mayoría de los estudios que definen la MW más joven es de 50 años, aunque se trata de una definición arbitraria. (Nelson et al. 2013; Kyle et al. 2012). A efectos de esta hoja informativa, esta es la definición que utilizaremos, salvo que se indique lo contrario.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA MW

- La MW es un trastorno poco común con una incidencia aproximada de tres por millón de personas al año, con 1400 casos nuevos diagnosticados cada año en Estados Unidos.
- Aproximadamente el 60 % de los pacientes son varones.
- La MW es mucho más frecuente en la población caucásica que en otros grupos. Concretamente, es infrecuente en poblaciones afrodescendientes, que constituyen aproximadamente el 5 % de los casos, y en individuos procedentes de México o con familias procedentes de este país.
- Los familiares de primer grado de pacientes con MW presentan una frecuencia de desarrollo de la enfermedad superior a la esperada, aunque el riesgo absoluto sigue siendo bajo. En una base de datos amplia, el diagnóstico de MW fue 15,8 veces mayor entre los familiares de primer grado que entre la población general.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE MW EN JÓVENES

- En un estudio de MW en jóvenes (menores de 55 años), la mayoría de los pacientes (el 70 %) eran asintomáticos en el momento de la presentación. (Varettoni et al. 2020)
- Sin embargo, los pacientes jóvenes con MW que eran sintomáticos en el momento del diagnóstico tendían a presentar tasas más altas de ganglios linfáticos agrandados (linfadenopatía), bazo agrandado (esplenomegalia), síntomas de hiperviscosidad (aumento del espesor de la sangre) y niveles séricos de IgM en comparación con los pacientes de mayor edad. Es posible que, dada su mejor reserva orgánica y funcional, los pacientes más jóvenes sean más capaces de compensar las tensiones fisiológicas ante la aparición temprana de la enfermedad, que luego presenta características más avanzadas. (Piccirillo et al. 2008)
- La proporción de MW latente (asintomática), el tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de primera línea y la puntuación del Sistema internacional de puntuación pronóstica de la macroglobulinemia de Waldenström (IPSSWM, por su sigla en inglés) ajustada por edad en el momento del inicio del tratamiento fueron similares entre los pacientes con MW de mayor edad (más de 65 años) y los más jóvenes (menos de 50 años). (Chohan et al. 2023) El IPSSWM es una herramienta pronóstica utilizada para estimar la probabilidad de supervivencia en pacientes con MW, y tiene en cuenta varios factores clínicos y de laboratorio, como la edad, los niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas, los niveles de microglobulina beta-2 y los niveles séricos de proteínas monoclonales. (Morel et al. 2009)
- Entre los pacientes con antecedentes familiares documentados, la incidencia de la MW familiar fue del 13 % en los pacientes más jóvenes (menos de 50 años), que es estadísticamente similar a la incidencia del 9 % en los pacientes de mayor edad (más de 65 años). (Chohan et al. 2023)
- En la evaluación de gravedad/riesgo de la enfermedad, la mayoría de los pacientes jóvenes presentaban un riesgo de muerte muy bajo o bajo (92 %) según la puntuación IPSSWM revisada, y una fracción menor presentaba un riesgo intermedio (8 %). (Varettoni et al. 2020) El IPSSWM revisado tiene en cuenta la edad, los niveles de microglobulina beta-2, lactato deshidrogenasa (LDH) y albúmina. (Kastritis et al. 2019)
- La prevalencia de la mutación MYD88 L265P (90 %) y de las mutaciones CXCR4 (44 %) en pacientes jóvenes fue similar a la prevalencia esperada en esta enfermedad y no fue diferente en comparación con los pacientes de mayor edad. (Babwah et al. 2019; Chohan et al. 2023)

PRONÓSTICO PARA MW EN JÓVENES

- En general, hay muy pocos estudios que evalúen los resultados de la población más joven con MW, y los datos disponibles son confusos debido a la posible sobrestimación de la supervivencia por la inclusión de pacientes con MW latente.(Pophali et al. 2019)
- La supervivencia estimada de los pacientes más jóvenes con MW es mucho mayor que la de los pacientes de mayor edad. En pacientes con MW sintomática que requieren tratamiento, un estudio demostró que diez años después del tratamiento de primera línea, el 86 % de los pacientes menores de 45 años y el 74 % de los menores de 50 años estaban vivos, en comparación con el 31 % de los pacientes de mayor edad (mayores de 65 años). En conjunto, los pacientes jóvenes con MW tienen un pronóstico excelente con los regímenes de tratamiento de quimioinmunoterapia (menos del 2 % de los pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de BTK en este estudio).(Babwah et al. 2019) (Chohan et al. 2023)
- Los pacientes más jóvenes con MW (menos de 50 años) tuvieron una supervivencia global (SG) significativamente mayor en comparación con los pacientes de mayor edad (más de 65 años), probablemente en el contexto de una mejor reserva funcional y menos comorbilidades.(Piccirillo et al. 2008) Sin embargo, mientras que solo la mitad de las muertes en el grupo de edad más avanzada estaba relacionada con la MW, más del 90 % de las muertes en los pacientes más jóvenes estaba relacionado con la MW.(Chohan et al. 2023)

INICIO DEL TRATAMIENTO DE MW EN JÓVENES

- La mayoría de los pacientes jóvenes con MW (menores de 45 años) no necesitó tratamiento en el momento del diagnóstico, pero sí lo requirió en una mediana de 2,5 años desde el diagnóstico.(Babwah et al. 2019)

CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE MW EN JÓVENES

- A pesar de las diferencias en los resultados, la estrategia de tratamiento óptimo para los pacientes más jóvenes no está bien definida.
- En los pacientes más jóvenes con una mayor esperanza de vida por delante, resulta fundamental considerar una estrategia de tratamiento a largo plazo para maximizar los intervalos libres de tratamiento y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de efectos secundarios persistentes o tardíos del tratamiento. La forma más sencilla de alcanzar estos objetivos es garantizar que el tratamiento solo se administre cuando sea absolutamente

Hoja informativa para pacientes jóvenes con macroglobulinemia de Waldenström

necesario (espaciar/retrasar los tratamientos tanto como sea posible). El tratamiento de la MW en pacientes más jóvenes es un maratón, no una carrera a toda velocidad.

- La profundidad de la respuesta que se consigue con el tratamiento parece correlacionarse con una mejora de la supervivencia.(Perera et al. 2021) Mientras que los pacientes de mayor edad con una tasa mayor de comorbilidades no podrían tolerar tratamientos más agresivos (asociados a una tasa mayor de respuestas más profundas), es posible que los pacientes más jóvenes obtengan el máximo beneficio de estos. Aún no se han realizado estudios para explorar este enfoque, y los pacientes más jóvenes deben colaborar estrechamente con los médicos a fin de definir la mejor estrategia de tratamiento para ellos.
- Los pacientes más jóvenes tienen más probabilidades de ser candidatos para un trasplante autólogo de células madre, y este tratamiento no debe excluirse automáticamente. La preparación es importante, y la obtención de células madre debe formar parte del plan de tratamiento desde una etapa temprana de la evolución de la enfermedad. Gracias a nuevos y mejores tratamientos, el trasplante de células madre se está convirtiendo en una opción menos relevante, pero es mejor estar preparado para esto con una toma de células madre que no tener esta opción disponible si alguna vez se necesita.
- Dado que se trata de un grupo tan singular de pacientes con una enfermedad poco frecuente, los pacientes más jóvenes con MW deberían considerar siempre la opinión de un experto en relación con el manejo de la enfermedad.

VIVIR CON MW

- Ser un paciente con MW significa vivir y coexistir con esta enfermedad. En el momento del diagnóstico, los pacientes más jóvenes con MW suelen tener un conjunto diferente de prioridades en sus vidas, en comparación con los pacientes de mayor edad, incluidos el trabajo y las carreras profesionales, las necesidades de la familia y el cuidado de los niños pequeños/miembros mayores de la familia, una situación financiera menos estable, etc.
- Cada paciente tiene una situación psicosocial única que no debe pasarse por alto. La forma en que el diagnóstico de MW afecta al paciente y a la familia puede ser un tema que requiera atención. Todos estos miedos y preocupaciones son normales.
- Si usted es un paciente joven, hablar con un miembro de su equipo de atención médica puede ayudarlo a enfrentar estos temores y a ponerse en contacto con un grupo de apoyo cuando esté disponible. Si se siente abrumado emocionalmente tras el diagnóstico de MW, infórmelo a su médico. El médico puede ponerlo en contacto con servicios de apoyo y ofrecerle opciones de tratamiento para problemas concretos o derivarlo a un profesional de salud mental.

- Además del equipo de atención médica, existen diversos grupos y organizaciones de apoyo, como la fundación International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF), la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por su sigla en inglés), la Sociedad Estadounidense de Lucha contra el Cáncer y la Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales de EE. UU. (NCCN®), que proporcionan recursos y conexiones con otros pacientes que atraviesan las mismas dificultades.
- Para vivir con MW, es importante tener en cuenta lo siguiente:
 - Mantenerse activo: los estudios demuestran que las personas activas obtienen mejores resultados que las que pasan gran parte del día en la cama o sentados. En un estudio de pacientes con linfoma, los que hacían ejercicio al menos 150 minutos por semana mejoraban con el tratamiento y vivían más tiempo. Cualquier actividad, aunque sean cinco minutos, es mejor que nada.
 - Seguir una dieta equilibrada: seguir una dieta sana con al menos cinco raciones diarias de fruta y verdura puede ayudarlo a mantener su peso y su energía. La cantidad de proteína IgM en la sangre no se ve afectada por la cantidad de proteína en la dieta. No es necesario limitar las proteínas en la dieta. Se desconoce si una dieta determinada puede disminuir el riesgo de que el linfoma progrese o que no responda al tratamiento.
 - Descansar lo suficiente: duerma bien por la noche y evite la fatiga durante el día; para esto, descanse o duerma entre una actividad y otra. La mayoría de los adultos necesitan dormir entre siete y nueve horas por la noche.
 - Encontrar una «nueva normalidad»: tras el diagnóstico de MW, es posible que sienta que su vida ha cambiado, y las emociones como la ansiedad, la depresión, la ira y la culpa son comunes. Es importante compartir cómo se siente para lidiar con el diagnóstico de cáncer. A menudo, a los pacientes les resulta útil compartir con parientes, amigos u otros pacientes que atraviesan las mismas dificultades. También es importante que comparta sus sentimientos con el equipo de atención médica, sobre todo si se siente abrumado. Existe un grupo de apoyo de la IWMF para pacientes jóvenes con MW; póngase en contacto con la IWMF para obtener más información sobre cómo unirse a este grupo.

REFERENCIAS

- 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 Waldenström 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 Waldenström 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. Kyrtsonis, 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 Waldenström 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 Waldenström 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 Waldenström Macroglobulinemia: A Population-Based Study', *Front Oncol*, 10: 1712.

AGRADECIMIENTOS

La IWWMF agradece al Dr. Jonas Paludo, profesor adjunto de Medicina y Oncología y miembro de los Grupos de enfermedades de linfoma, terapia celular y trasplante de células madre de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, por su autoría principal de esta hoja informativa de la IWWMF, en conjunto con el Grupo de apoyo internacional de MW en jóvenes de la IWWMF y Michelle Postek, gerente de Información y Apoyo de la sede de la IWWMF.

La IWWMF agradece asimismo los importantes aportes al conocimiento sobre la MW publicados por los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWM, por su sigla en inglés) y la Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales de EE. UU. (NCCN®).

ACERCA DE LA IWWMF

La fundación International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWWMF) es una organización sin fines de lucro conforme a la Sección 501(c)(3), fundada por paciente y dirigida por voluntarios, con una visión importante: «Un mundo sin MW», y la misión de «Apoyar y educar a todas las personas afectadas por la MW para mejorar los resultados de los pacientes mientras se avanza en la búsqueda de una cura».

Para obtener más información sobre la macroglobulinemia de Waldenström, los servicios y el apoyo que ofrecen la IWWMF y sus organizaciones afiliadas, visite nuestro sitio web, www.iwwmf.com.

La IWWMF depende de donaciones para continuar con su misión, y apreciamos su apoyo. La fundación cuenta con una oficina comercial en 6144 Clark Center Ave., Sarasota,



Hoja informativa para pacientes jóvenes con macroglobulinemia de Waldenström

Florida, 34238. Puede ponerse en contacto por teléfono al +1-941-927-4963, por fax al +1-941-927-4467 o por correo electrónico a info@iwmf.com.

La información presentada solo tiene una finalidad educativa. No pretende reemplazar el asesoramiento profesional de un médico. Los pacientes deben utilizar la información proporcionada en plena consulta y bajo el cuidado de un médico con experiencia en el tratamiento de la MW. Les pedimos a los pacientes que no utilicen la información del presente documento sin conversarlo con el especialista médico.

Copyright© The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

Junio de 2023

Esta hoja informativa cuenta con el respaldo de Pharmacyclics, una empresa de AbbVie, y de Janssen Biotech, Inc.

