

Macroglobulinemia de Waldenström

Información esencial:
Guía del médico



International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation

En colaboración con:





International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation

Macroglobulinemia de Waldenström

Información esencial: Guía del médico

Dra. Shayna Sarosiek

Bing Center for Waldenström's Macroglobulinemia,
Departamento de Tumores Hematológicos Malignos, profesora adjunta del
Dana-Farber Cancer Institute, Facultad de Medicina de Harvard

Dr. Jorge J. Castillo

Director clínico, Bing Center for Waldenström's Macroglobulinemia,
Departamento de Tumores Hematológicos Malignos, profesor adjunto del
Dana-Farber Cancer Institute, Facultad de Medicina de Harvard

Esta publicación cuenta con el apoyo de:



Descargo de responsabilidad médica: 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 aquí contenida sin revelarla a su especialista médico.

¿Qué es la macroglobulinemia de Waldenström (MW)?

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma indolente que se caracteriza por la presencia de células linfoplasmáticas que secretan una paraproteína monoclonal IgM¹. Las células linfoplasmáticas clonales de la MW pueden estar presentes en la médula ósea en cualquier concentración, pero también pueden encontrarse en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado u otras localizaciones extramedulares. Los pacientes con una IgM monoclonal en suero en ausencia de un clon detectable en la médula ósea y sin signos o síntomas clínicos asociados relacionados con la paraproteína IgM se caracterizan por tener una gammapatía monoclonal de significación indeterminado (GMSI). Una mutación MYD88 L265P es detectable en hasta el 50 % de los pacientes con GMSI de IgM, pero se encuentra en >90 % de los pacientes con MW. La presencia de una mutación en MYD88 puede ayudar a distinguir la MW de otros trastornos hematológicos, como el mieloma múltiple, en el que no se encuentran mutaciones en MYD88²⁻⁵.

¿Qué tan frecuente es la MW y quién está en riesgo?

La MW es un linfoma poco frecuente que afecta a entre 3 y 4 personas por millón⁶. Es más común en hombres que en mujeres y también es más común en pacientes de raza blanca, en particular de ascendencia europea, en comparación con otras razas/etnias⁷. Se trata de una enfermedad que se presenta en pacientes de edad avanzada, con una edad promedio de diagnóstico de aproximadamente 70 años⁸. Tener una GMSI de IgM supone un riesgo acumulativo de desarrollar la MW del 1 % al año⁹.

¿Por qué el paciente ha contraído la MW?

La etiología exacta de la MW no está clara. Se desarrolla espontáneamente sin factores o causas predisponentes conocidos en la mayoría de los casos, aunque algunos datos relacionan el desarrollo

de la MW con una inflamación crónica subyacente o con trastornos autoinmunes^{10,11}. Además, se ha observado un agrupamiento familiar en la MW, ya que aproximadamente el 19 % de todos los pacientes con MW tienen un familiar de primer grado con MW u otro trastorno de células B¹¹.

¿Los hijos del paciente corren el riesgo de desarrollar MW?

La macroglobulinemia de Waldenström no se hereda de forma directa. Tener un miembro de la familia con MW aumenta el riesgo de desarrollar MW, otro linfoma no Hodgkin, o GMSI, pero el riesgo relativo sigue siendo bajo^{11,12}. A pesar de este ligero aumento del riesgo de trastornos hematológicos en los familiares de pacientes con MW, en ausencia de signos o síntomas preocupantes, en general, no se recomienda que otros miembros de la familia sean examinados para detectar MW¹⁰.

¿Cuál es la esperanza de vida de una persona con MW?

La mayoría de los pacientes con MW vivirán muchos años e incluso décadas. En muchos casos, especialmente en pacientes jóvenes con MW, la esperanza de vida se ajusta a cohortes específicas por sexo y edad, y es probable que los pacientes mueran por causas no relacionadas con la MW¹³. El Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica para la MW (International Prognostic Scoring System for WM, IPSSWM) puede utilizarse para definir mejor el grupo de riesgo de un paciente a partir de la edad, los niveles de hemoglobina, plaquetas, β -2-microglobulina e IgM¹⁴. En los últimos años, este sistema de puntuación ha sido revisado (rIPSSWM) y ahora incluye la edad, el nivel de β -2-microglobulina, de lactato deshidrogenasa (LDH) y de albúmina¹⁵. En ambos sistemas de puntuación, la edad es el factor de riesgo más importante. Al utilizar el sistema IPSSWM o el rIPSSWM, es necesario tener en cuenta que estos sistemas se desarrollaron antes de que las terapias estándares actuales más eficaces estuvieran ampliamente disponibles, por lo que es de esperar que el pronóstico haya mejorado desde el desarrollo

de estos sistemas de puntuación. Además, estas herramientas de pronóstico tienen como objetivo estimar la supervivencia desde el inicio de la terapia de primera línea y no desde el momento del diagnóstico.

¿Cómo se puede confirmar el diagnóstico de MW y qué pruebas deben realizarse antes del tratamiento?

Los criterios para confirmar el diagnóstico de MW incluyen la presencia de una paraproteína IgM monoclonal (que puede detectarse en la electroforesis de inmunofijación en suero) y un infiltrado linfoplasmocitario en la médula ósea¹⁶. El infiltrado clonal en la médula ósea suele ser positivo para la presencia de IgM de superficie, CD19, CD20, CD25 y CD27¹⁷. Aunque los CD5, CD10 y CD23 no suelen manifestarse, pueden estar presentes en una minoría de casos. Además de la función diagnóstica de la biopsia de médula ósea, también debe obtenerse un aspirado de médula ósea en pacientes con sospecha de MW para evaluar el estado mutacional de MYD88, además de evaluar el estado mutacional de CXCR4. Se detectará una mutación de MYD88 en más del 90 % de los pacientes con MW^{2,3}. Las mutaciones de CXCR4 se encuentran en aproximadamente entre el 30 % y el 40 % de los pacientes con MW. El estado mutacional de MYD88 y CXCR4 puede influir en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, así como en las opciones de tratamiento¹⁸⁻²².

Para realizar una evaluación completa de la enfermedad, pueden ser útiles análisis de referencia adicionales, como hemogramas completos, panel metabólico completo, electroforesis de inmunofijación en suero, electroforesis de proteínas en suero, inmunoglobulinas, viscosidad sérica (en caso de hiperviscosidad sintomática), β -2-microglobulina, crioglobulinas y crioaglutininas. Antes de iniciar el tratamiento, también es importante realizar una tomografía computarizada de referencia para evaluar los focos de enfermedad extramedular y esplenomegalia.

Esta prueba no es necesaria en el momento del diagnóstico en pacientes asintomáticos.

Cabe destacar que, en una época en la que la investigación evoluciona rápidamente, puede ser útil contar con la opinión de un especialista con un profundo conocimiento de los matices y complejidades de la presentación clínica tan variable de la MW, así como de las características genéticas y moleculares de la enfermedad. Hay muchos médicos en los EE. UU. y en otros países que se especializan en la MW y estarían dispuestos a evaluar al paciente y seguir colaborando con usted en la atención continua del paciente. Puede encontrar información de contacto de muchos especialistas en MW en el Directorio de Médicos de la Fundación Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström (International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, IWMF).

¿Por qué debe evaluarse el estado de CXCR4?

Los pacientes con mutaciones en CXCR4 tienen más probabilidades de presentar niveles séricos de IgM más elevados, mayor carga de enfermedad en la médula ósea, mayor riesgo de hiperviscosidad y mayor riesgo de síndrome de von Willebrand adquirido²³. Conocer el estado mutacional de CXCR4 puede ayudar a predecir las respuestas al tratamiento, ya que se ha observado que el tiempo de respuesta, la profundidad de la respuesta hematológica y la duración de la supervivencia sin progresión son menores con el uso de inhibidores de BTK como ibrutinib²⁴. También se ha demostrado que la tasa de respuesta importante es menor en los pacientes con mutaciones de CXCR4 que reciben tratamiento con ibrutinib o zanubrutinib, en comparación con los pacientes con CXCR4 de tipo salvaje²⁵.

¿Todos los pacientes necesitan recibir tratamiento desde el momento del diagnóstico?

Notodas las personas con diagnóstico de MW necesitan tratamiento desde el momento del diagnóstico. A

los dos años del diagnóstico, aproximadamente el 30 % de los pacientes requerirán tratamiento, pero hay aproximadamente entre un 20 % y un 30 % de pacientes que no requerirán tratamiento incluso 10 años después del diagnóstico de MW^{26,27}. Puede ser útil utilizar el nivel sérico de IgM albúmina, el porcentaje de infiltración de la médula ósea y la β -2-microglobulina para calcular la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad para ayudar a los pacientes asintomáticos a comprender en qué momento podrían requerir tratamiento. (awmrisk.com)

¿Cuáles son los criterios para el tratamiento de la MW?

Existen pautas específicas para el inicio del tratamiento, que incluyen el desarrollo de anemia sintomática con un nivel de hemoglobina ≤ 10 g/dl (como secuela de la MW), plaquetas $< 100\,000$ mm³, hiperviscosidad sintomática, neuropatía de grado moderado a grave, enfermedad extramedular sintomática u otras complicaciones sintomáticas de la enfermedad como aglutinemia en frío, crioglobulinemia o amiloidosis^{28,29}.

También es importante reconocer que, aunque los pacientes tienen un mayor riesgo de hiperviscosidad cuando la IgM alcanza ≥ 4000 mg/dl, no es necesario tratar a los pacientes asintomáticos basándose solo en el nivel sérico de IgM o en la viscosidad sérica. El riesgo de hiperviscosidad aumenta con el nivel de IgM y para aquellos pacientes con una IgM > 6000 mg/dl en el momento del diagnóstico la mediana de tiempo hasta la hiperviscosidad sintomática es de aproximadamente 3 meses en comparación con aquellos pacientes con una IgM de 5000 a 6000 mg/dl que tienen una mediana de tiempo de 3 años hasta el desarrollo de hiperviscosidad sintomática³⁰.

¿Qué pruebas deben realizarse en caso de que la anemia se agrave en un paciente con MW?

Si un paciente con MW ha desarrollado una anemia significativa, antes de recomendar una terapia

dirigida a la MW es importante asegurarse de que no hay otra causa para la anemia. Deben realizarse pruebas para evaluar otras etiologías de la anemia como la deficiencia de B12, folato o hierro. Si se descubre una deficiencia de hierro, debe realizarse un estudio exhaustivo de hemorragias, especialmente gastrointestinales. Si no se descubre ninguna fuente alternativa de ferropenia, es posible que sea causada por la MW. Aproximadamente el 25 % de los pacientes con MW desarrollan una deficiencia de hierro relacionada con la producción de hepcidina de las células malignas^{31,32}. En esos casos, puede administrarse hierro por vía intravenosa para mejorar los niveles de hemoglobina del paciente. La hemólisis es una causa rara de anemia en pacientes con MW y podría estar asociada a autoanticuerpos calientes o crioaglutininas.

¿Qué síntomas debemos vigilar mis pacientes y yo?

Aunque la anemia sintomática es la manifestación más común de la MW, los signos y síntomas adicionales de la enfermedad pueden variar ampliamente y pueden incluir³³:

- Síntomas constitucionales (fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre inexplicable)
- Esplenomegalia (saciedad precoz, dolor o plenitud en el cuadrante superior izquierdo)
- Hiperviscosidad (hemorragias nasales, dolor de cabeza, visión borrosa)
- Neuropatía periférica (bilateral, simétrica, depende de la longitud, déficits sensoriales)
- Enfermedad por crioaglutininas (anemia y orina de color oscuro cuando se exponen a temperaturas frías)
- Crioglobulinemia (livedo reticularis, decoloración de manos, pies, punta de la nariz u orejas al exponerse a temperaturas frías)
- Amiloidosis (síndrome nefrótico, cardiomiopatía, neuropatía de progresión rápida)
- Síndrome de Bing Neel (dolor de cabeza, convulsiones, parálisis facial, debilidad en las extremidades)

¿Es frecuente la neuropatía en la MW y cómo debe evaluarse?

La neuropatía está presente en aproximadamente el 25 % de los pacientes con MW en el momento del diagnóstico³⁴. Por lo general, la neuropatía relacionada con IgM es bilateral y simétrica, de progresión lenta (años), depende de la duración y es predominantemente sensorial. En muchos casos, la neuropatía está relacionada con la presencia de un anticuerpo antiglicoproteína asociada a la mielina (anti-GAM), pero también se han observado anticuerpos antigangliósidos y antisulfátidos. La neuropatía mediada por un anticuerpo anti-GAM se presenta típicamente como una polineuropatía sensoriomotora con características desmielinizantes en electromiografía y estudios sobre conducción nerviosa (EMG/ECN). Con menor frecuencia, la neuropatía puede estar relacionada con la amiloidosis o la crioglobulinemia. Es importante que un neurólogo realice una evaluación exhaustiva, que incluya EMG/ECN, anamnesis y exploración física, en pacientes con neuropatía de progresión rápida o neuropatía que afecte significativamente a la calidad de vida del paciente, para confirmar la etiología de la neuropatía antes de iniciar el tratamiento de la MW.

¿Cuáles son los síntomas más comunes de hiperviscosidad?

Los síntomas de hiperviscosidad pueden incluir hemorragias (frecuentemente hemorragias nasales o hemorragias orales espontáneas), cambios en la visión o síntomas del sistema nervioso central como dolor de cabeza, mareos o convulsiones. Puede producirse visión borrosa, generalmente relacionada con la congestión de los vasos retinianos o con hemorragias retinianas. Los pacientes con riesgo de hiperviscosidad deben someterse a exámenes oculares anuales o semestrales para asegurarse de que no hay signos de hiperviscosidad, como hemorragias de los vasos retinianos, edema de la retina o de la cabeza del nervio óptico o dilatación de las venas retinianas³⁵.

¿Qué debo hacer si me preocupa que el paciente presente hiperviscosidad sintomática?

Si existe preocupación por hiperviscosidad, puede medirse el nivel de IgM en suero y la viscosidad sérica. Por lo general, una viscosidad sérica ≤ 4 centipoise no produce síntomas clínicos de hiperviscosidad. A menudo no se puede obtener fácilmente la viscosidad sérica y, en la mayoría de los casos, un nivel de IgM en suero es suficiente para determinar el riesgo de hiperviscosidad, con una IgM ≥ 6000 mg/dl que tiene una incidencia de hiperviscosidad de aproximadamente el 67 %³⁰. En los pacientes con un nivel elevado de IgM en suero debe realizarse un examen y una anamnesis minuciosa para evaluar la presencia de signos o síntomas clínicos de hiperviscosidad.

En caso de hiperviscosidad sintomática, los pacientes deben ser tratados con plasmaféresis para reducir la IgM en suero y aliviar los signos o síntomas clínicos de hiperviscosidad. Pueden realizarse al menos 1 o 2 sesiones de plasmaféresis como terapia de transición mientras se inicia el tratamiento definitivo.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento?

Las opciones de tratamiento para la MW varían y deben elegirse en función de las características de la enfermedad del paciente y de factores específicos de cada paciente, como la edad, el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias de tratamiento.

En años recientes, a medida que las terapias dirigidas contra el cáncer han ido evolucionando hacia tratamientos específicos, los inhibidores de BTK se han convertido en un pilar del tratamiento de primera línea de la MW. La FDA ha aprobado tanto el ibrutinib (+/- rituximab) como el zanubrutinib como opciones para el tratamiento de primera línea de la MW debido a la elevada tasa de respuesta y al aceptable perfil de seguridad^{25,36,37}.

También se han obtenido datos sobre el uso de acalabrutinib como tratamiento de la MW, aunque no ha sido aprobado por la FDA³⁸. Los inhibidores de BTK son una opción de tratamiento preferida en muchos pacientes, aunque pueden considerarse opciones alternativas, especialmente en pacientes con enfermedad de MYD88 de tipo salvaje o con mutación de CXCR4. Los efectos adversos asociados a los inhibidores de BTK incluyen riesgos de hemorragias, infecciones, síntomas gastrointestinales, citopenias, artralgias o mialgias y fibrilación auricular. Según datos recientes, los nuevos inhibidores de BTK, como zanubrutinib, tienen la misma eficacia que ibrutinib, pero con menos efectos adversos²⁵.

Bendamustina-rituximab también es una opción de tratamiento de primera línea habitual que tiene una duración finita de tratamiento (4 a 6 ciclos) y es eficaz, independientemente del estado mutacional de CXCR4³⁹⁻⁴¹. Rituximab-bortezomib-dexametasona, además de otros regímenes basados en inhibidores del proteasoma, también son opciones de tratamiento potenciales, aunque debe tenerse en cuenta el posible efecto secundario de neuropatía, especialmente en pacientes con neuropatía de base relacionada con la MW^{42,43}. En pacientes con una IgM >4000 mg/dl no debe administrarse rituximab debido al riesgo de brote de IgM^{44,45}. En estos casos, puede administrarse bendamustina o el inhibidor del proteasoma durante 1 o 2 ciclos y posteriormente agregar rituximab. Cabe destacar que aproximadamente el 10 % de los pacientes con MW desarrollarán intolerancia al rituximab y, en este caso, el ofatumumab puede servir de sustituto, según NCCN Guidelines⁴⁶.

En el contexto de recidiva, cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente puede aplicarse si no se ha utilizado previamente⁴⁷⁻⁴⁹. Además, un ciclo de dos años de venetoclax también puede utilizarse para el tratamiento de la MW recidivante o refractaria⁵⁰.

Es importante destacar que, siempre que sea posible, se deben realizar ensayos clínicos en

pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico o recidivante, ya que la participación de pacientes en ensayos clínicos es de suma importancia para el desarrollo de nuevas terapias en enfermedades raras como la MW.

¿Cómo se diagnostica y trata el síndrome de Bing Neel?

El síndrome de Bing Neel (SBN) es una manifestación poco frecuente de la MW que ocurre en aproximadamente el 1 % de los pacientes y se caracteriza por la infiltración de células malignas en el sistema nervioso central^{51,52}. El síndrome de Bing Neel puede ocurrir en el momento del diagnóstico inicial de la MW o más tarde en el curso de la enfermedad. La presentación clínica del síndrome de Bing Neel puede variar ampliamente, pero entre los síntomas comunes se incluyen cambios cognitivos, cambios conductuales, convulsiones, dolores de cabeza, anomalías de la marcha o del equilibrio, déficits de los nervios craneales o paresia. La evaluación de un posible síndrome de Bing Neel debe incluir una evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y una resonancia magnética (con gadolinio) del cerebro y la columna vertebral, incluidas las regiones cervical, torácica y lumbar. Los hallazgos típicos del SBN en la resonancia magnética pueden incluir afectación tumoral o realce leptomeníngeo. Debe realizarse una punción lumbar para la evaluación completa y se debe solicitar citometría de flujo, citología, reordenamiento de IGH y MYD88 en LCR. Si se diagnostica el síndrome de Bing Neel, el tratamiento preferido de primera línea es un inhibidor de BTK. Los datos más sólidos en este contexto apoyan el uso de ibrutinib, aunque los datos iniciales sugieren que zanubrutinib también puede ser un tratamiento potencial⁵³. En el caso del SBN recidivante o refractario, se pueden considerar otros regímenes basados en quimioterapia como bendamustina/rituximab, fludarabina/rituximab o terapia intratecal.

International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

Sitio web: iwmf.com

Correo electrónico: info@iwmf.com

Teléfono: 941-927-4963 • Llamada internacional: 001-941-927-4963



La IWMF, la única organización internacional dedicada exclusivamente a la macroglobulinemia de Waldenström, es una organización sin fines de lucro fundada e impulsada por pacientes, con una visión y una misión sencillas pero convincentes.

VISIÓN: Un mundo sin macroglobulinemia de Waldenström.

MISIÓN: Apoyar y educar a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenström para mejorar los resultados de los pacientes mientras se avanza en la búsqueda de una cura.

La IWMF se ha comprometido a crear un mundo sin MW mediante la búsqueda de una cura. Desde 1999, la IWMF ha invertido más de 23 millones de dólares en proyectos de investigación sobre la MW en todo el mundo. Gracias a esta investigación, los pacientes con MW viven más tiempo y disponen de mejores opciones de tratamiento que pueden conducir a remisiones más duraderas, con menos efectos secundarios.

Visite el sitio web de la IWMF para lo siguiente:

- Descargar un paquete de información gratuito para recién diagnosticados.
- Aprender sobre la MW y descargar publicaciones gratuitas disponibles en varios idiomas.
- Encontrar recursos seleccionados que le ayuden a mantener su salud mental, física y financiera.
- Unirse a un Grupo de apoyo de la IWMF de su localidad o a una filial internacional de la IWMF.
- Consultar el Directorio de Médicos de la IWMF disponibles para realizar consultas o solicitar segundas opiniones.
- Suscribirse a IWMF Torch, nuestro boletín trimestral gratuito.
- Participar en el Foro Educativo Anual de la IWMF o a nuestros seminarios en línea.
- Unirse a IWMF Connect, una comunidad en línea que ofrece una amplia variedad de debates moderados por correo electrónico relacionados con la MW, o al Grupo de debate de Facebook de la IWMF.
- Encontrar información de contacto de nuestras organizaciones asociadas.

La IWMF depende de contribuciones para lograr su misión, y apreciamos su apoyo. Puede hacer una contribución a la organización a través de nuestro sitio web o enviando un cheque por correo a:

International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation
6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238

La IWMF es una organización sin fines de lucro exenta de impuestos 501(c)(3), Fed. ID N.º 54-1784426

CancerCare

cancercare.org

Teléfono: +1 800 813 HOPE (4673)



CANCERCare®

Fundada en 1944, CancerCare es la principal organización nacional que ofrece información y servicios de apoyo profesionales y gratuitos para ayudar a las personas a afrontar los desafíos emocionales, prácticos y económicos del cáncer. Nuestros servicios integrales incluyen gestión de casos, asesoramiento y grupos de apoyo por teléfono, en línea y en persona, talleres educativos, publicaciones y asistencia financiera y para el copago. Todos los servicios de CancerCare son prestados por trabajadores sociales especializados en oncología y expertos en cáncer de prestigio mundial.

Cancer Support Community (CSC)

CancerSupportCommunity.org

Teléfono: +1 888-793-9355



La Comunidad de Apoyo contra el Cáncer (Cancer Support Community, CSC), junto con las organizaciones afiliadas a Gilda's Club, es la mayor red de apoyo contra el cáncer sin ánimo de lucro dirigida por profesionales de todo el mundo. Su objetivo es garantizar que todas las personas afectadas por el cáncer se sientan empoderadas por el conocimiento, fortalecidas por la acción y sostenidas por la comunidad. La CSC lleva a cabo su misión a través de tres áreas: prestación directa de servicios, investigación y defensoría. El Instituto para la Excelencia en la Atención Psicosocial de la organización incluye una red internacional de afiliados que ofrecen apoyo social y emocional de la más alta calidad a las personas afectadas por el cáncer, así como una comunidad de apoyo disponible en línea y por teléfono. El Instituto de Investigación y Formación lleva a cabo investigaciones psicosociales, conductuales y de supervivencia de vanguardia. La CSC se dedica también a la defensa de los pacientes a través de su Instituto de Políticas sobre el Cáncer, que proporciona información sobre políticas públicas en Washington, D.C. y en todo el país.

Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

lls.org

Teléfono: +1 800-955-4572



La Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) es el líder mundial en la lucha contra el cáncer de sangre. La misión de LLS: Curar la leucemia, el linfoma, la enfermedad de Hodgkin y el mieloma, y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. LLS financia la investigación sobre el cáncer de sangre en todo el mundo, proporciona información gratuita y servicios de apoyo, y es la voz de todos los pacientes con cáncer de sangre que buscan acceso a una atención coordinada, asequible y de calidad.

Fundada en 1949 y con sede en Rye Brook, Nueva York, LLS cuenta con delegaciones en todo Estados Unidos y Canadá. Para obtener más información, visite lls.org. Los pacientes pueden comunicarse con el Centro de Recursos de Información llamando al +1 (800) 955-4572, de lunes a viernes, de 9.00 a 21.00 hora del Este.

Para obtener más información, visite lls.org/lls-newsnetwork.

Lymphoma Coalition

lymphomacoalition.org

Lymphoma Coalition es una red mundial de organizaciones de pacientes que prestan apoyo a las personas afectadas por el linfoma. LC actúa como eje central de información confiable y actualizada, además de abogar por una atención equitativa a nivel mundial. Su misión es lograr un impacto global fomentando un ecosistema del linfoma que garantice el cambio a nivel local y la acción basada en la evidencia. En la actualidad, cuenta con más de 80 organizaciones miembros en más de 50 países.



Fundación de Investigación del Linfoma (LRF)

lymphoma.org

Línea de ayuda de LRF: +1 800-500-9976

La Fundación de Investigación del Linfoma (Lymphoma Research Foundation, LRF) es la principal organización sin ánimo de lucro del país dedicada exclusivamente al financiamiento de la investigación del linfoma y al apoyo a la comunidad de pacientes con linfoma mediante la formación basada en pruebas, servicios de apoyo y recursos.



REFERENCIAS

1. Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in oncology*. 2003;30(2):110-115.
2. Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
3. Xu L, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-2058.
4. Correa JG, et al. Prevalence and prognosis implication of MYD88 L265P mutation in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;179(5):849-851.
5. Varettoni M, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2013;122(13):2284-2285.
6. Sekhar J, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1625-1626.
7. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
8. Castillo JJ, et al. 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*. 2015;169(1):81-89.
9. Kyle RA, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-3764.
10. Manasanch EE, Kristinsson SY, Landgren O. Etiology of Waldenstrom macroglobulinemia: genetic factors and immune-related conditions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):194-197.
11. Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
12. Kristinsson SY, et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112(8):3052-3056.
13. Varettoni M, et al. Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1473-1478.
14. Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
15. Kastritis E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2661.
16. Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-115.
17. Paiva B, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenstrom's clone in IgM-MGUS and Waldenstrom's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia*. 2014;28(1):166-173.
18. Hunter ZR, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-1646.
19. Treon SP, et al. MYD88 wild-type Waldenstrom Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol*. 2018;180(3):374-380.
20. Castillo JJ, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187(3):356-363.
21. Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, Hunter ZR, Treon SP. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(10):873-881.
22. Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(5):735-744.
23. Treon SP, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.
24. Treon SP, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-575.
25. Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: The Aspen Study. *Blood*. 2020.
26. Bustoros M, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-1411.
27. Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.

28. Kyle RA, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-120.
29. Castillo JJ, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;175(1):77-86.
30. Gustine JN, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(5):717-725.
31. Ciccarelli BT, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):160-163.
32. Treon SP, et al. Patients with Waldenstrom macroglobulinemia commonly present with iron deficiency and those with severely depressed transferrin saturation levels show response to parenteral iron administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):241-243.
33. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2019;134(23):2022-2035.
34. Paba-Prada C, Banwait R, Treon S, Ghobrial I. Incidence of Peripheral Neuropathy in Waldenström Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. *Blood*. 2011;118(21):3692.
35. Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1601-1606.
36. Dimopoulos MA, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):241-250.
37. Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2755-2761.
38. Owen RG, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e112-e121.
39. Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-991.
40. Laribi K, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2019;186(1):146-149.
41. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
42. Buske C, et al. Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First - Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):26.
43. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013;122(19):3276-3282.
44. Ghobrial IM, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer*. 2004;101(11):2593-2598.
45. Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1481-1483.
46. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;174(4):645-648.
47. Tedeschi A, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2637-2642.
48. Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1422-1428.
49. Treon SP, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):133-135.
50. Castillo JJ, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):63-71.
51. Minnema MC, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing Neel syndrome. *Haematologica*. 2017;102(1):43-51.
52. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing Neel syndrome. *Br J Haematol*. 2019;187(3):277-285.
53. Wong J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing Neel Syndrome. *Hemasphere*. 2018;2(6):e155.

NOTAS

NOTAS



**International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation**

6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238
Teléfono: 941-927-4963
Llamada internacional: 001-941-927-4963
iwmf.com