

Macroglobulinemia de Waldenstrom

Una guía de las opciones de
tratamiento:

**Tratamientos dirigidos/
Inhibidores de las vías de
señalización**



Tratamientos dirigidos/ Inhibidores de las vías de señalización

Una guía de las opciones de tratamiento

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma o cáncer del sistema linfático. Se produce en un tipo de leucocitos denominados linfocitos B o células B, que normalmente maduran y se convierten en células plasmáticas que fabrican inmunoglobulinas (también denominadas anticuerpos) para ayudar al organismo a luchar contra las infecciones. En la MW, las células B sufren un cambio maligno en las últimas fases de la maduración y siguen proliferando hasta formar un clon de células idénticas, principalmente en la médula ósea, pero también en los ganglios linfáticos y otros tejidos y órganos del sistema linfático. Estas células clonales producen un exceso de un anticuerpo de una clase específica, denominado IgM.

Microscópicamente, las células de la MW presentan características de los linfocitos B y de las células plasmáticas, y se las llama células linfoplasmocitarias. Por esa razón, la MW se clasifica como un tipo de linfoma no Hodgkin, denominado linfoma linfoplasmocitario (LLP). Alrededor del 95 % de los casos de LLP son MW, pero es una enfermedad muy rara: al año solo se diagnostican unos 1800 pacientes de MW en EE. UU. La MW suele ser indolente (crecimiento lento) y puede controlarse como una enfermedad crónica durante muchos años.

Debido a la proliferación en la médula ósea y otras localizaciones, las células linfoplasmocitarias de la MW pueden interferir con la función normal. En la médula ósea, donde se producen los eritrocitos, las células de la WM «desplazan» a los eritrocitos normales y puede llevar a una reducción en los hemogramas normales. Las células de la MW también pueden provocar un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos, produciendo complicaciones.

El exceso de producción de IgM también puede causar muchos de los síntomas asociados a la enfermedad. La IgM es una molécula grande y tiende a aumentar la viscosidad de la sangre, una situación que se conoce como hiperviscosidad. A diferencia de los anticuerpos normales que luchan contra las infecciones, la IgM producida por las células de la MW no tiene una función útil.

A pesar de los grandes avances en la investigación bioquímica, genética y médica, todavía no se encuentra una cura para la MW. Existen 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.

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](#).

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 clorambucilo, ciclofosfamida y bendamustina, o con análogos de los nucleósidos como fludarabina y cladribina;
- **Corticosteroides**, como prednisona y dexametasona;
- **Anticuerpos monoclonales** como rituximab, ofatumumab y obinutuzumab;
- **Inmunomoduladores**, como talidomida y lenalidomida;
- **Inhibidores del proteasoma** como bortezomib, carfilzomib e ixazomib;
- **Tratamientos dirigidos/inhibidores de las vías** de señalización de las células B, como ibrutinib, everolimus, acalabrutinib, zanubrutinib y venetoclax.

Algunos de estos fármacos pueden usarse como agentes únicos (monoterapia); sin embargo, es más frecuente usar combinaciones de fármacos, ya que se ha demostrado que las respuestas globales al tratamiento mejoran, tanto para el tratamiento inicial (también denominado de primera línea, de inducción o primario) como para el tratamiento de rescate (tras la primera recaída).

Los pacientes con MW solo necesitan tratamiento cuando presentan síntomas y el tratamiento no debería comenzarse basándose solo en las pruebas sanguíneas. Esto último es válido tanto para el tratamiento de primera línea como para el de rescate. Comenzar el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad en un paciente asintomático no prolonga la supervivencia y puede conllevar una gran variedad de efectos secundarios indeseables y graves; por tanto, el tratamiento debe retrasarse hasta el comienzo de la enfermedad sintomática. Algunos pacientes permanecen estables y siguen asintomáticos durante años.

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

- Síndrome de hiperviscosidad (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. 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.
- Un recuento plaquetario inferior a 100 000 (denominado trombocitopenia) debido a la infiltración de la médula ósea.
- Síntomas generales como debilidad, fatiga, sudoración nocturna, fiebre o pérdida de peso.

Tratamientos dirigidos/ Inhibidores de las vías de señalización

Una guía de las opciones de tratamiento

- Crioglobulinemia sintomática, enfermedad de las crioaglutininas o neuropatía periférica grave. La amiloidosis sistémica debería tratarse incluso cuando es asintomática. En la sección de [Signos y síntomas](#) del sitio web de la IMWF encontrará más información sobre estos cuadros.
- 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 (masas extramedulares): el tratamiento debe iniciarse en función de la localización, el tamaño y la velocidad de crecimiento de las masas.

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.

El tratamiento puede administrarse normalmente en un entorno ambulatorio o a domicilio, y puede ser por vía oral, mediante inyección intramuscular o subcutánea, o un tratamiento intravenoso. Algunos tratamientos requieren tomar algunos medicamentos un día antes o un día después del tratamiento para minimizar los efectos secundarios asociados. Tradicionalmente, el tratamiento se ha administrado en ciclos que pueden durar varias semanas o meses, en función del tratamiento elegido. Algunos de los tratamientos dirigidos más novedosos, como ibrutinib, se administran por vía oral y requieren una dosis diaria habitual o varias veces por semana hasta que se produce la recaída o aparece una toxicidad importante.

Fuera de los ensayos clínicos, la elección del tratamiento de rescate 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 que duró al menos 2 años; en caso de pacientes que obtuvieron respuestas más cortas o resistencia al tratamiento de primera línea, el tratamiento de rescate 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 (IWMW) 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 muchos 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.

Tratamientos dirigidos/ Inhibidores de las vías de señalización Una guía de las opciones de tratamiento

A continuación, se presenta una revisión de la categoría de fármacos conocida como **tratamientos dirigidos/inhibidores de 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 [Publicaciones y vídeos](#).

Tratamientos dirigidos/inhibidores de las vías de señalización usados en la MW

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 para permitir que las células desarrollen sus funciones normales. Esta cascada de señalización también 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. A medida que la investigación ha revelado más sobre los genes y su expresión proteica en la MW, estamos 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 para actuar sobre ellas, de modo que se interfiera con la supervivencia y el crecimiento de las células de la MW.

Estos tratamientos difieren de los tradicionales en varios aspectos y estas diferencias tienen implicaciones importantes para los pacientes. Son más específicos de las células tumorales que la quimioterapia, que suele dañar las células normales. Casi todos ellos son medicaciones que se administran por vía oral a diario o varias veces por semana, lo que significa que se pueden tomar en 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 todos tienen efectos secundarios que pueden hacer que los pacientes interrumpan el uso. 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. Es una diferencia importante con respecto a los tratamientos más antiguos que suelen administrarse de manera cíclica durante un tiempo y después se interrumpe su administración una vez que el paciente consigue una respuesta.

Los nuevos agentes orales son muy caros y no todas las aseguradoras pagan por ellos. No están disponibles en todos los países. La normativa federal y estatal de 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 (las denominadas leyes sobre la «paridad en la cobertura»), pero por el momento la disponibilidad y el coste siguen siendo un problema importante para muchos pacientes con cáncer en EE.UU. y a nivel internacional.

Ibrutinib (Imbruvica) – inhibidor de la BTK

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

Tratamientos dirigidos/ Inhibidores de las vías de señalización

Una guía de las opciones de tratamiento

pacientes con MW, ya que la BTK es 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 aprobó el uso de ibrutinib para la MW, el único fármaco hasta la fecha que ha recibido la aprobación específica para el tratamiento de la MW. Posteriormente fue aprobado por Health Canada y por la Agencia Europea del Medicamento para los pacientes con MW que no son candidatos para la quimioterapia. La dosis estándar de ibrutinib para pacientes con MW es 420 mg/por día.

El ensayo clínico que condujo a la aprobación fue un estudio de fase II sobre el ibrutinib en 63 pacientes con MW sintomáticos que habían recibido al menos un tratamiento previo. El tiempo promedio hasta la respuesta fue de 4 semanas. La tasa de respuesta global fue del 91 % 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) en un 22 %; trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas) en un 14 %; hemorragia posterior al procedimiento en un 3 %; hemorragias nasales asociadas con el uso de suplementos de aceite de pescado en un 3 %, y fibrilación auricular asociada con antecedentes de arritmia (5 %). Se han observado resultados similares en otros estudios.

Otro estudio de fase II evaluó ibrutinib en 30 pacientes con MW sintomáticos que no habían sido previamente tratados. La tasa de respuesta global fue del 100 %, y la mayor tasa de respuesta 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 han notificado sarpullidos cutáneos y cambios en la piel y las uñas. Se ha descrito 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 y 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 una serie de 112 pacientes con MW tratados con ibrutinib, el riesgo acumulado de fibrilación auricular al año, a los 2 años y a los 3 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 los pacientes con fibrilación auricular preexistente que necesitan tratamiento anticoagulante, deberían considerarse las opciones de tratamiento alternativas al ibrutinib.

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 presentan una tasa

Tratamientos dirigidos/ Inhibidores de las vías de señalización Una guía de las opciones de tratamiento

de respuesta general menor y pocas respuestas mayores, así como respuestas retrasadas, que los pacientes sin mutaciones del CXCR4. Se recomienda 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) 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.

No debe interrumpirse el tratamiento con ibrutinib, excepto de forma temporal en caso de intervenciones quirúrgicas, a menos que se produzca toxicidad 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. Las recomendaciones actuales para la interrupción de ibrutinib antes de intervenciones quirúrgicas son: una semana para cirugías mayores, tres días para cirugías menores y ninguna interrupción para intervenciones como cirugía de cataratas, tratamientos dentales menores y colonoscopias sin biopsia.

En 2018, la FDA estadounidense aprobó la combinación de ibrutinib con el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan). La lista de directrices de la NCCN[®] de los regímenes preferidos para el tratamiento de MM con recaída o resistencia incluye tanto la toma de ibrutinib solo como su combinación con rituximab; no se consideran regímenes preferidos para el tratamiento de primera línea, pero se pueden utilizar como opciones alternativas.

Se ha descrito la resistencia a ibrutinib en pacientes con MW y sigue investigándose. Se están desarrollando inhibidores de la BTK de nueva generación para mejorar las respuestas, reducir algunos de los efectos secundarios con ibrutinib y superar la resistencia. Tanto el acalabrutinib (Calquence), que ha sido aprobado para el linfoma de células del manto con recaída o resistencia, como el zanubrutinib están más avanzados en su desarrollo que otros fármacos, y se encuentran en ensayos clínicos de pacientes con MW. Ninguno de los dos ha sido todavía aprobado por la FDA para la MW.

Venetoclax (Venclexta o Venclyxta) – inhibidor BCL2

Venetoclax es un inhibidor del gen BCL2, que es un miembro de la familia de las proteínas BCL2 que regula la muerte celular (apoptosis). En EE.UU., se ha aprobado para el tratamiento del linfoma linfocítico crónico (LLC) y del linfoma linfocítico pequeño (LLP) en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo. Venetoclax se encuentra actualmente en un ensayo de fase II de MW con recaída o resistente, en el que está mostrando resultados iniciales prometedores.

Everolimus (Afinitor) – inhibidor de mTOR

El everolimus bloquea la mTOR, una proteína en la vía PI3K/AKT que estimula el crecimiento y la supervivencia celulares. Usado para tratar el cáncer renal avanzado, así como el cáncer de mama avanzado, entre otros, el everolimus también puede impedir que los tumores desarrollen nuevos vasos sanguíneos, lo que ayuda a limitar su crecimiento.

Tratamientos dirigidos/ Inhibidores de las vías de señalización Una guía de las opciones de tratamiento

Un ensayo de fase II sobre el everolimus en 60 pacientes con recaída de MW/MW resistente mostró una tasa de respuesta parcial del 50 % y una tasa de respuesta importante del 23 %. El tiempo promedio hasta la respuesta fue de 2 meses y la supervivencia libre de progresión promedio fue de 21 meses. Se observó toxicidad hematológica, con anemia de grado 3-4 (grave) en un 27 % y trombocitopenia en un 20 % de los casos. También se notificó toxicidad pulmonar como neumonía. Entre los pacientes con MW sintomáticos que no habían recibido 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 y los enjuagues con una solución de dexametasona oral resultaban útiles.

Un estudio de fase I/II sobre el everolimus en combinación con rituximab y con o sin bortezomib, en 46 pacientes con MW, obtuvo una tasa de respuesta global del 89 % y una supervivencia libre de progresión promedio de 21 meses en los 36 pacientes que recibieron la dosis completa de tratamiento. Actualmente se recomienda el uso de everolimus como una opción para el tratamiento de rescate de la MW, aunque debido a la toxicidad asociada al fármaco, debe considerarse en caso de pacientes que no responden o cuya enfermedad ha progresado 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 tratamientos dirigidos/inhibidores de las vías de señalización en desarrollo

Existen otros muchos inhibidores de las vías de señalización en la fase preclínica de desarrollo y en ensayos clínicos para el linfoma no Hodgkin de células B y la leucemia linfocítica crónica, y algunos también están siendo evaluados específicamente para la MW. Queda por determinar lo seguros y eficaces que resultan y si recibirán la aprobación de la FDA o una indicación no habitual para el tratamiento de la MW. Estos incluyen duvelisib (inhibidor de la PI3K), umbralisib (inhibidor de la PI3K), copanlisib (inhibidor de la PI3K), GS-4059 (inhibidor de la BTK), fostamatinib (inhibidor del SYK), entospletinib (inhibidor del SYK) y cerdulatinib (inhibidor del SYK, JAK1, JAK3 y TYK2), entre otros.

Agradecimientos

La IWMF agradece las aportaciones que han supuesto 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 al Dr. Robert A. Kyle por la revisión de este documento.

Tratamientos dirigidos/ Inhibidores de las vías de señalización

Una guía de las opciones de tratamiento

Acerca de la IWMF

La Fundación internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWMF) es una organización sin ánimo de lucro (según el apartado c 3 del artículo 501 del código federal de los impuestos estadounidense), fundada por pacientes y dirigida por voluntarios, con una misión importante: ofrecer apoyo y motivación mutua a la comunidad de la macroglobulinemia de Waldenström y otras personas interesadas en la enfermedad; aportar información y programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes, y promover y apoyar la investigación para conseguir mejores tratamientos y, a ser posible, la cura.

En el sitio web www.iwmf.com encontrará más información sobre la macroglobulinemia de Waldenström y los servicios y apoyo que ofrecen la IWMF y sus organizaciones afiliadas.

Para poder llevar adelante su misión, la IWMF se basa en donaciones, por lo que su ayuda es más que bienvenida. La Fundación cuenta con una oficina comercial en 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238 EE. UU. Puede ponerse en contacto a través de teléfono en el +1 941-927-4963, por fax en el +1 941-927-4467, o por correo electrónico a través de info@iwmf.com.

La información presentada solo tiene una finalidad educativa. No pretende reemplazar el consejo profesional de un médico. Los pacientes deben usar la información aportada consultando con un especialista médico con experiencia en el tratamiento de la MW, que es quien debe tratarlos. Desalentamos el uso de la información contenida en este documento por parte del paciente sin que la transmita a su especialista médico.