

# Estrategias de tratamiento en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström

## Treatment strategies in patients with Waldenström disease

Mulatero G, Pavlove M.

*Hospital Militar Central*

gaby1834@hotmail.com

Fecha recepción: 2/7/2021

Fecha aprobación: 2/8/2021

*TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017 - 2020*



**ARTÍCULOS  
ORIGINALES**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: xx-xx  
Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** enfermedad de Waldenström  
tratamiento  
linfoma no Hodgkin.

**Keywords:** Waldenström disease,  
treatment,  
non Hodgkin lymphoma.

### Resumen

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) o enfermedad de Waldenström es una neoplasia que representa entre el 1 y 2% de los linfomas no Hodgkin. Se define como un linfoma linfoplasmocítico asociado a la presencia de una inmunoglobulina monoclonal del subtipo IgM que afecta con mayor frecuencia a individuos entre 63 y 75 años<sup>(1)</sup>. Se manifiesta a través de los signos y síntomas causados tanto por la presencia de la proteína monoclonal como por la infiltración producida por el tumor. Anemia y fatiga son los hallazgos más frecuentes al momento del diagnóstico. No obstante, la mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos durante largos períodos, dando cuenta del carácter crónico e indolente de esta afección.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica con el fin de evaluar cuáles son las estrategias de tratamiento, para intentar determinar los esquemas que logren los mejores resultados. A

su vez se realiza un análisis retrospectivo observacional de un grupo de pacientes con diagnóstico de MW que han realizado tratamiento, con el fin de comparar los resultados obtenidos con la bibliografía disponible.

### Abstract

Waldenström's macroglobulinemia (WM) or Waldenström's disease is a neoplasm that represents between 1 and 2% of non-Hodgkin's lymphomas. It is defined as a lymphoplasmacytic lymphoma associated with the presence of a monoclonal immunoglobulin of the IgM subtype that most frequently affects individuals between 63 and 75 years of age<sup>(1)</sup>. It manifests itself through the signs and symptoms caused both by the presence of the monoclonal protein and by the infiltration produced by the tumor. Anemia and fatigue are the most frequent findings at the time of diagnosis. However, most patients remain asymptomatic for long periods, accounting

for the chronic and indolent nature of this condition. The objective of this work is to carry out a bibliographic review in order to evaluate which are the treatment strategies and to try to determine the schemes that achieve the best results. In turn, a retrospective observational analysis is carried out on a group of patients with a diagnosis of WM who have undergone treatment, in order to compare the results obtained with the available bibliography.

## Introducción

La incidencia de la patología a nivel mundial es de entre 3 y 4 casos cada 1.000.000 personas/año, con mayor afectación entre pacientes mayores de 60 años de sexo masculino y de raza blanca(2). Predisponen al desarrollo de la enfermedad la presencia de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) del tipo IgM, el antecedente personal de enfermedades autoinmunes y el antecedente de un trastorno de células B en familiares de primer grado, dato que aparece en 1 de cada 5 pacientes, siendo los más frecuentes: macroglobulinemia de Waldenström (5,1%), linfoma no Hodgkin (3,5%) y mieloma múltiple (3,1%). En particular, aquellos pacientes con historia familiar de MW o discrasias plasmáticas son diagnosticados en edades más tempranas y presentan mayor compromiso en médula ósea (3). Con respecto a la biología de la célula tumoral se sabe que ésta, generalmente, es incapaz de realizar cambio de isotipo y presenta mutación en IgVH. Además, presenta características inmunofenotípicas que remedan a la célula B de memoria, sugiriendo a ésta como origen de la enfermedad. Existen casos infrecuentes en los cuales las células de la MW presentan otras características como CD27-, MYD88<sup>WT</sup> o cambio de isotipo, sugiriendo un origen diferente (4).

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la infiltración medular (anemia, trombocitopenia, leucopenia), con las propiedades de la inmunoglobulina monoclonal y otros como síntomas B, fatiga, organomegalias (hepatoesplenomegalia) y adenopatías (5). Con respecto a los valores de IgM, cifras por encima de 3 gr/dl incrementan el riesgo de síndrome de hiperviscosidad, entendido como los signos y síntomas provocados por la resistencia de la sangre al paso por los vasos sanguíneos, en este caso causado por el incremento de una inmunoglobulina monoclonal de gran tamaño cuya localización es principalmente intravascular. Si fuese posible la me-

dición de la viscosidad a través de un viscosímetro, se debería considerar que los valores normales están entre 1,4 y 1,8 cP. En general, por encima de los 4 cP aparecen los síntomas asociados a hiperviscosidad, principalmente sangrado mucocutáneo, cefalea, visión borrosa, mareos, alteración de la conciencia, vértigo, ataxia o nistagmus y tinnitus, además de las alteraciones que se visualizan en el fondo de ojo como son la dilatación venosa, las hemorragias y los exudados. La presencia de estos síntomas hace necesario indicar al paciente la realización de un tratamiento en forma urgente (6).

El diagnóstico de MW requiere demostrar la presencia de una proteína monoclonal del subtipo IgM asociada a infiltración de la médula ósea mayor o igual al 10% por linfoplasmocitos clonales con un patrón de infiltración difuso, intersticial o nodular, excluyendo otras entidades. Dicha población deberá presentar las características inmunofenotípicas y genéticas ya comentadas.

Según las recomendaciones del segundo Taller Internacional en macroglobulinemia de Waldenström, llevado a cabo en septiembre del 2002(7), las indicaciones de tratamiento pueden dividirse en clínicas y de laboratorio, la presencia de alguna de ellas sugiere el inicio del tratamiento, mientras que en caso contrario se propone optar por una conducta expectante.

### Clínicas:

- Presencia de síntomas de hiperviscosidad.
- Neuropatía periférica atribuible a la enfermedad.
- Síntomas B.
- Linfadenopatía sintomática o mayor a 5 cm.
- Hepatomegalia, esplenomegalia u otra organomegalia sintomática y/o infiltración de tejidos u órganos.

### De laboratorio:

- Nefropatía o amiloidosis atribuible a la enfermedad.
- Valores de hemoglobina  $\leq 10$  gr/dL y/o plaquetas  $\leq 100.000$   $10^9/L$  debidas a la infiltración de la médula ósea.
- Valores de IgM  $> 6$  gr/dL.
- Trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmunes.
- Crioglobulinemia sintomática.
- Anemia por aglutininas frías.

Para el tratamiento de la enfermedad, las recomendaciones actuales sugieren los siguientes esquemas(5,8).

- Rituximab + ciclofosfamida (VO o EV) + dexametasona (RCD)
- Rituximab + bendamustina (BR)
- Rituximab + bortezomib + dexametasona (BDR)
- Rituximab + bortezomib (VR)
- Ibrutinib
- Rituximab/fludarabina / clorambucilo (en mono-terapia)

El objetivo de este trabajo es evaluar cuáles son las estrategias de tratamiento actuales para intentar determinar cuáles son los esquemas que logran los mejores resultados.

### Materiales y métodos

Se realizó un análisis descriptivo, observacional, de corte longitudinal y retrospectivo realizado a partir de la revisión de los datos de los pacientes con diagnóstico de MW tratados entre los años 2000 y 2018. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años candidatos a tratamiento. Se excluyeron aquellos pacientes que no realizaron ningún tipo de tratamiento. Se recopilieron los datos a través de la lectura de historias clínicas.

En total se analizaron 14 pacientes con una edad promedio de 66 años DS ( $\pm 12,18$ ), 8 eran hombres y 6 mujeres, la relación entre ambos fue 1,3:1. Se evaluaron las características de la presentación clínica, las variables biológicas cuantitativas, correlacionadas con el índice IPSSWM, el tiempo hasta el inicio del tratamiento, el esquema instaurado, la respuesta al mismo, la aparición de infecciones y toxicidades asociadas y las recaídas, junto con la sobrevida libre de progresión. Para la evaluación de la respuesta a los tratamientos se tomaron las categorías de respuesta publicadas en el 2012 en el *British Journal of Haematology* basadas en el 6to. Taller Internacional. Para el análisis se tuvieron en cuenta todas las infecciones reportadas por los pacientes que requirieron tratamiento antibiótico. Para definir pronóstico clínico se tomó en consideración el modelo IPSSWM.

### Resultados

Con el fin de evaluar a la población respecto al tratamiento recibido ésta se dividió en dos grupos según su esquema de primera línea.

En el grupo 1, el régimen utilizado con más frecuencia en nuestra cohorte, la asociación de Rituximab, Dexametasona y Ciclofosfamida (RCD), con un total de 5 pacientes. La edad media fue de 73 años. Un

paciente requirió plasmaféresis como abordaje inicial para prevenir el incremento de IgM posterior al tratamiento con Rituximab. La mediana de tiempo hasta inicio del tratamiento en este grupo fue de 375 días [rango intercuartil 92-2211,5]. Los resultados que se obtuvieron fueron principalmente respuestas parciales en 4/5 pacientes, mientras que el restante alcanzó una muy buena respuesta parcial. La sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 755 días. El esquema presentó un perfil de toxicidad bajo, los eventos reportados fueron principalmente infecciosos, dos a foco respiratorio y uno a nivel cutáneo. Sólo éste último requirió internación. También se presentó toxicidad gastrointestinal leve en el 50% del grupo.

En el grupo 2 se reunieron 9 pacientes. Ellos recibieron diversos esquemas de tratamiento.

Los utilizados fueron:

- 3/14 pacientes R-CHOP
- 1/14 pacientes R-CVP
- 1/14 pacientes FCR
- 1/14 R-bortezomib dexametasona.
- 1/14 Clorambucilo
- 1/14 R-bendamustina
- 1/14 Rituximab en monoterapia.

El tiempo hasta el inicio del tratamiento fue de 439 días [rango intercuartil 187-2139] y la media de edad fue de 61 años. Un paciente requirió plasmaféresis por neuropatía grave asociada a la presencia de anticuerpo anti glucoproteína asociada a la mielina (anti-MAG) elevado. Respecto a los esquemas elegidos, se observa que primeramente se escogieron regímenes de poliquimioterapia, hasta la incorporación de nuevos agentes como Bortezomib y Bendamustina. La mayoría de los pacientes realizaron 6 ciclos. De ellos dos debieron suspender el tratamiento, uno por toxicidad y otro por progresión. Las tasas de respuesta fueron mayoritariamente parciales, independientemente del esquema utilizado, a excepción de un paciente que logró una respuesta completa al tratamiento con FCR y otro con enfermedad progresiva en tratamiento con Clorambucilo. Un solo paciente realizó un ciclo de R CHOP a dosis ajustadas que, por mala tolerancia, citopenias profundas y complicaciones infecciosas, suspendió, continuando en cuidados paliativos, por lo cual se lo excluyó del análisis de los resultados. La sobrevida libre de progresión fue de 570 días. Con respecto a la toxicidad, durante el tratamiento de primera línea,

3 de 9 pacientes presentaron infecciones a foco respiratorio. Una de ellas requirió internación.

En este último grupo, tres pacientes presentaron complicaciones con el uso de Rituximab. Uno de ellos presentó incremento paradójico de IgM tras el inicio del tratamiento, lo que llevó a la suspensión temporal de la droga. Dos pacientes presentaron reacciones infusionales, lo que en uno de ellos motivó el posterior cambio a Obinotuzumab, y en el segundo la suspensión de la droga.

De los 13 pacientes analizados, 7 debieron realizar un esquema de segunda línea, 6/7 por recaída y 1/7 por progresión de enfermedad. En 3 de 7 casos fueron recaídas tempranas (en 12 meses o antes), requiriendo la rotación del esquema terapéutico, mientras que en los 4 restantes fueron posteriores a los 12 meses, por lo cual 2 recibieron el mismo esquema y 2 rotaron a otro esquema diferente por fragilidad clínica que impidió mantener el mismo. La mediana de tiempo de recaída en días fue de 422,5 [rango intercuartil 168,7- 1290]. En esta segunda línea destaca la incorporación de Bortezomib. Los dos pacientes en quienes se utilizó alcanzaron la remisión completa. Ambos presentaron efectos adversos, uno neuropatía grado 2 y otro infección por virus de Herpes Zóster.

Del total de pacientes, 4/13 recibieron una tercera línea de tratamiento. La mediana de tiempo hasta la segunda recaída fue de 422,5 días [rango intercuartil 180-901,2]. Luego del tercer esquema todos los pacientes presentaron una respuesta parcial. De ellos tres presentaron una recaída posterior y requirieron un tratamiento de cuarta línea. La mediana de tiempo hasta la tercera recaída fue de 1398 días [rango intercuartil 370-1460]. Todos los pacientes recayeron en forma tardía. Dos mantuvieron el mismo esquema, mientras que el restante rotó debido a progresión por enfermedad agresiva. Este paciente, luego del esquema BDR, presentó nuevamente progresión de enfermedad por lo que comenzó tratamiento con Ibrutinib en monoterapia con el que continúa hasta la actualidad. Como efecto adverso presentó toxicidad gastrointestinal grado 2 que cedió con tratamiento farmacológico.

Al momento, del total de la serie 4 pacientes fallecieron. Dos a causa de infecciones diseminadas, ambos durante periodos de neutropenia secundarios al tratamiento quimioterápico. Uno de los pacientes por cáncer de colon y otro de ellos en cuidados

paliativos. De nuestra muestra, ninguno de los pacientes obitó por progresión de la enfermedad.

## Discusión

Dado el diagnóstico de MW es preciso determinar si el paciente requiere o no tratamiento. No existe evidencia que avale el inicio del mismo en quienes se encuentran asintomáticos y teniendo en cuenta que la mediana de tiempo para la aparición de los síntomas es de 5 a 10 años, la estrategia en ellos es el seguimiento y la observación cada 3 a 6 meses para pesquisar la aparición de síntomas atribuibles a la enfermedad. Acorde a la literatura revisada que reporta una edad al diagnóstico entre los 63 y 75 años, la mediana de edad de nuestros pacientes fue de 66 años<sup>(1)</sup> y la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue de aproximadamente 13 meses. El paciente con mayor tiempo de observación permaneció asintomático durante 9,8 años.

En nuestra población, principalmente el desarrollo de astenia y anemia durante el seguimiento fue lo que condujo al inicio del tratamiento y que se identificó en más de un tercio de la cohorte, en coincidencia con lo ya reportado por Dimopoulos en el año 2000<sup>(9)</sup>, que coincidió con lo publicado más recientemente en un ensayo fase 3 por el mismo autor en el cual se evaluaron 150 pacientes y los motivos de inicio de tratamiento más frecuentes fueron la presencia de anemia, fatiga y síntomas constitucionales<sup>(10)</sup>. Si bien el valor promedio de la IgM fue de 2,8 g/dL, no se consideró a este parámetro como una indicación de inicio de tratamiento. Sin embargo, en un estudio retrospectivo publicado en el año 2017 se observó que un valor de IgM sérico > a 6 gr/dL otorgaba 370 veces más probabilidades de desarrollar hiperviscosidad en relación a valores menores, apoyando la indicación de inicio de tratamiento en estos casos<sup>(11)</sup>.

Existen también otros parámetros que requieren especial atención, como los valores elevados de  $\beta$ 2 microglobulina y el porcentaje de infiltración en médula ósea, que predicen la aparición de enfermedad sintomática<sup>(8)</sup>. En nuestra revisión el 30% de los pacientes que recibieron tratamiento tenían una infiltración mayor al 50%, mientras que el valor de  $\beta$ 2 microglobulina fue mayor a 2,5 en el 64% de la población, lo que sugiere un impacto de este parámetro en el inicio del tratamiento.

En aquellos pacientes que requieren iniciar tratamiento debe observarse en primer lugar la presencia de síntomas de hiperviscosidad, lo que supone un riesgo inminente y hace necesario el comienzo del tratamiento con plasmaféresis para un descenso rápido de los valores de IgM y el inicio del tratamiento sistémico. En nuestro grupo dos pacientes requirieron este abordaje con buena respuesta a su instauración.

En segunda instancia para la elección del esquema más apropiado debe determinarse si el paciente está en condiciones clínicas para realizar tratamientos intensivos y las características de la presentación de la enfermedad.

Según las recomendaciones de tratamiento del 8vo. Taller Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenström (IWWM-8), el Rituximab continúa siendo uno de los pilares en el tratamiento de la enfermedad, pero la combinación con análogos de purinas no se recomienda en primera línea debido al riesgo que suponen las citopenias prologadas y la posible aparición de segundas neoplasias<sup>(12)</sup>. En nuestro grupo de pacientes se utilizó el Rituximab en el 100% de los casos, ya sea en primera línea o en líneas sucesivas, en monoterapia o asociado a otros agentes. Sin embargo, y en coincidencia con lo reportado<sup>(13)</sup>, se observó una incidencia alta de efectos adversos, sobre todo caracterizados por su severidad, ya que sólo uno de tres pacientes pudo continuar con su utilización.

En nuestra experiencia el uso de Rituximab en monoterapia tuvo lugar en un caso con neuropatía periférica y en otro por fragilidad del paciente. En esta modalidad presenta una sobrevida libre de progresión de 16 a 29 meses con una tasa de respuesta global que oscila entre el 25 al 40% cuando se administra en forma semanal durante un mes y del 65% cuando se extiende a dos meses de tratamiento. Sin embargo, es considerada una terapia subóptima en quienes requieren un control inmediato de la masa tumoral. Por lo tanto, se recomienda su asociación con otros agentes<sup>(14)</sup>.

Uno de los pacientes evaluados realizó terapia de mantenimiento con rituximab luego de recibir el esquema RCD como primera línea y el paciente continúa aún con una sobrevida libre de progresión prolongada. Dada la experiencia favorable con el uso de Rituximab en esta modalidad frente a pacientes con otras neoplasias de estirpe B, se realizaron estudios

para evaluar su eficacia frente a pacientes con MW, como el publicado en el *British Journal of Haematology* en el año 2018 por Castillo y colaboradores. En este estudio retrospectivo se evaluaron 182 pacientes que habían recibido tratamientos de primera línea basados en Rituximab y posteriormente mantenimiento con el mismo versus aquéllos que no lo recibieron. El primer grupo constituyó el 64% de la muestra y reflejó una mayor tasa de respuesta mayor (98% vs 68%), mejor mediana de sobrevida libre de progresión (6,8 años vs 2,8 años) y tasa de sobrevida global a 10 años (84% vs 66%)<sup>(15)</sup>. Sin embargo, aún no hay resultados de estudios que permitan avalar la recomendación frente a pacientes con MW.

En nuestra cohorte el régimen más utilizado fue el RCD. En todos los casos la elección se basó fundamentalmente en la edad avanzada de los pacientes (promedio 73 años), considerando la baja toxicidad del esquema y el modo conveniente de empleo. En un estudio de fase II, publicado en el 2015, con 72 pacientes y un seguimiento mínimo de 7 años, el 83% logró una respuesta global y en un 67% fue parcial. La mediana de SLP fue de 35 meses, el intervalo libre de tratamiento mayor a 4 años y una mediana de sobrevida global de 8 años con un buen perfil de toxicidad a corto y largo plazo<sup>(16)</sup>. En nuestra cohorte la respuesta global fue del 100% y aunque fue parcial en todos los casos, éstos aún se mantienen sin progresión con una SLP de 5 años, lo cual coincide con la bibliografía.

En lo que se refiere a la utilización de Bendamustina, sólo 2 pacientes accedieron al tratamiento por dificultad en el acceso a la medicación a causa de su aprobación reciente y por las características de los pacientes. De todas maneras, es el agente indicado en aquellos que presentan una gran masa tumoral, citopenias severas (hemoglobina <10 gr/dL o plaquetas < 100.000/ $\mu$ L) y síntomas constitucionales<sup>(5)</sup>. En el año 2018 se comparó el esquema R- Bendamustina con RCD en un ensayo fase II, tanto en primera línea como en enfermedad recaída. Los resultados de tasa de respuesta global fueron del 93% para el grupo con BR y 96% para el grupo RCD con (p=0,55). La mediana de SLP con BR fue de 58 meses y 32 en la rama con RCD. Respecto a la seguridad de los esquemas, se tomaron en consideración los efectos adversos grado 3 o más. En ambos grupos el efecto adverso más frecuente fue neutropenia (11% en el grupo BR y 20% en el RCD). En el estudio,

los autores concluyen que existe una superioridad leve del esquema BR frente a RCD en primera línea de tratamiento considerando la tasa de respuesta global, SLP, las respuestas y el perfil de seguridad. Además, se evaluaron los resultados en relación al estado mutacional de *MYD88*, el cual no impresionó afectar la efectividad de ambos esquemas<sup>(17)</sup>. Sin embargo, no se realizó un seguimiento a largo plazo lo cual sí se había hecho en el estudio de Kastritis y colaboradores<sup>(16)</sup>.

Respecto al uso de Rituximab + Bendamustina en comparación con R-CHOP se realizó un estudio de fase 3 en pacientes con linfomas no Hodgkin indolentes, incluyendo pacientes con MW. Si bien la tasa de respuesta global fue similar, con el esquema BR se observó una mayor sobrevida libre de progresión (65,9 meses para BR y 31,2 meses en la rama de R-CHOP) y una mejor tolerancia con tasas más bajas de alopecia, toxicidad hematológica, infecciones, neuropatía periférica y estomatitis<sup>(18)</sup>.

En el grupo analizado, sólo 3 pacientes recibieron tratamiento con Bortezomib, uno de ellos en primera línea, tras lo cual obtuvo una sobrevida libre de progresión de 3 años, por lo cual recibió el mismo esquema tras la recaída. En todas las oportunidades Bortezomib fue asociado con dexametasona y un anticuerpo monoclonal anti CD20. Actualmente dos pacientes se encuentran en remisión completa y uno presentó enfermedad progresiva tras recibir la combinación en cuarta línea de tratamiento. En el 2009 el grupo de Treon y colaboradores publicó los resultados de un ensayo clínico con 23 pacientes con criterio de tratamiento que no habían recibido ningún esquema, en quienes se utilizó la combinación de Bortezomib + Dexametasona + Rituximab (BDR). En el análisis se puso en evidencia que el esquema combinado, obtuvo una tasa de respuesta global del 96% y una tasa de respuesta mayor de 83%. Se observó una disminución significativa en los niveles de IgM (>25% en 1,4 meses en promedio) y en la infiltración de las células tumorales en la médula ósea. Las respuestas tuvieron lugar en una mediana de 1,4 meses y luego de un seguimiento de 22,8 meses, 18 de los 23 pacientes permanecían libres de progresión. Como conclusión se infiere que el uso de esta combinación provee una alta tasa de respuestas rápidas con un bajo impacto medular, con las ventajas que provee un régimen libre de alquilantes<sup>(19)</sup>. Otro de los agentes incorporados recientemente al

tratamiento de la MW es el Ibrutinib. En nuestra experiencia, sólo un paciente tuvo la oportunidad de recibir este tratamiento. Se le indicó en quinta línea como monoterapia y aún continúa con él. Respecto al uso de ésta droga con dicha modalidad, en el año 2015 Treon y colaboradores publicaron los resultados de un ensayo prospectivo que analizaba la actividad del Ibrutinib en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström previamente tratados. Los resultados demostraron que Ibrutinib continúa siendo efectivo aún en pacientes que ya recibieron tratamiento, y en el 2017 el mismo grupo publicó nuevamente en la revista *Blood* los resultados del seguimiento a largo plazo de ese estudio. Los pacientes evaluados fueron 63 con una mediana de edad de 63 años, el 43% con una puntuación intermedia en el índice IPSSWM. En promedio estos pacientes habían recibido 2 tratamientos previos y el 40% era refractario a su terapia previa. Los pacientes recibieron Ibrutinib hasta progresión o intolerancia. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 46,6 meses y se reportó que la mejoría en las respuestas ocurrió con la prolongación del mismo. La tasa de respuesta global fue del 90,4% y la tasa de respuesta mayor del 77,7% y si bien no se observaron respuestas completas, el 27% de los pacientes alcanzó una muy buena respuesta parcial. Los pacientes que alcanzaron una sobrevida libre de progresión mayor fueron aquéllos que presentaban *MYD88*<sup>L265L</sup> y *CXCR4*<sup>WT</sup>. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron la aparición de neutropenia, trombocitopenia y fibrilación auricular. Finalmente, los autores concluyen que el uso del Ibrutinib es altamente efectivo aún en pacientes con enfermedad recaída/refractaria<sup>(20)</sup>. No obstante, se observa que su efectividad decrece cuando el paciente presenta *MYD88*<sup>WT</sup> y *CXCR4*<sup>WT</sup>, pero aún continúa siendo una herramienta de gran valor para el tratamiento de esta enfermedad para la gran mayoría de los pacientes. En nuestro caso, se realizó el estudio molecular y no se hallaron mutaciones en *MYD88*. En 2018 Treon y colaboradores publicaron los resultados del uso de Ibrutinib en monoterapia, pero en esta oportunidad en pacientes sin tratamiento previo. Los 30 pacientes incluidos en el estudio presentaban mutaciones en *MYD88* y *CXCR4*. La droga se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se reportaron reducciones significativas de los niveles de IgM e infiltración medular junto con incremento de los

niveles de hemoglobina. La tasa de respuesta global fue del 100% con un 63% de respuestas parciales. La SLP a los 18 meses fue del 92%. Respecto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron la hipertensión arterial (13%) y la fibrilación auricular (10%). De tres pacientes que debieron suspender el fármaco, dos lo hicieron por toxicidad cardíaca y uno por hepatitis medicamentosa que resolvió dos meses después de la suspensión del Ibrutinib. No se reportaron efectos adversos grado 4<sup>(21)</sup>. En nuestro paciente se reportó toxicidad gastrointestinal como único efecto adverso al uso de la droga, y resolvió favorablemente sin necesidad de suspender el tratamiento.

Más aún, en el año 2018, el grupo iNNOVATE y el Consorcio Europeo para la Macroglobulinemia de Waldenström publicaron en *The New England Journal Of Medicine* los resultados de un ensayo de fase 3 en el que se reclutaron 150 pacientes a quienes se les asignó al azar un tratamiento con Ibrutinib + Rituximab o Rituximab + placebo con el objetivo principal de evaluar sobrevida libre de progresión. Se evaluaron tanto pacientes recibiendo tratamiento por primera vez como recaídos y se excluyeron aquéllos con resistencia al Rituximab. La mediana de edad fue de 69 años. Entre los pacientes que recibieron Ibrutinib + Rituximab la tasa de sobrevida libre de progresión a los 30 meses fue del 82%, y en aquellos pacientes de la rama Rituximab + placebo fue del 28%, concluyendo que los pacientes que recibieron el tratamiento combinado tuvieron un 80% menos de progresión o muerte. Resultados similares se obtuvieron cuando se analizaron los subgrupos en base al estado mutacional de *MYD88* y *CXCR4*, pero la respuesta a la adición de Ibrutinib fue ligeramente menor entre los pacientes que no presentaban la mutación en *MYD88*. La tasa de respuesta mayor fue superior con Ibrutinib + Rituximab con un 72% en relación a Rituximab + placebo, que sólo se presentó en un 32%. Respecto a la tasa de supervivencia global los resultados fueron similares. Otros parámetros evaluados fueron los niveles de IgM que en el grupo de tratamiento combinado presentaron un descenso rápido y significativo en relación a la administración de Rituximab en monoterapia. Así mismo, los aumentos transitorios o brote de IgM fueron reportados con mayor frecuencia en el grupo de Rituximab + placebo. Respecto a los niveles de hemoglobina, el incremento en los niveles fue mayor

en el grupo de tratamiento combinado con un porcentaje del 73% versus un 41% en la otra rama. En el 60% de los pacientes de cada grupo se reportó un efecto adverso de grado 3 o 4, con mayor frecuencia en la rama Ibrutinib + Rituximab. Entre los más severos observados en este grupo están la aparición de neumonía y fibrilación auricular. No obstante, los autores reportaron que el uso de la combinación presentó el mismo perfil de seguridad que el reportado con el uso de dichas drogas individualmente. Es más, según el análisis la adición de Ibrutinib disminuyó la aparición de algunos de los efectos tóxicos relacionados con el uso de Rituximab, efecto que se atribuyó a la inhibición de la liberación de citoquinas mediada por el Ibrutinib<sup>(11)</sup>. Por lo tanto, los resultados presentados en este ensayo permiten observar la superioridad del esquema Ibrutinib + Rituximab frente al uso de Rituximab en monoterapia, principalmente en relación a los datos de sobrevida libre de progresión. No obstante, el seguimiento de los pacientes fue breve y un análisis posterior permitiría también evaluar la aparición de toxicidades tardías y riesgo de presentación de trastornos linfoproliferativos. Sin embargo, parece ser claro el beneficio del uso de Ibrutinib en pacientes con MW, en quienes presentó respuestas rápidas y prolongadas. Respecto al uso de otros regímenes, un análisis publicado en el año 2009 evaluó los resultados de 58 pacientes que recibieron como primera línea los esquemas: Rituximab+ Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona (R-CHOP- 23 pacientes), Rituximab+ Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona (R-CVP- 16 pacientes) y Rituximab + Ciclofosfamida + Prednisona (R-CP- 19 pacientes). Las tasas de respuesta global fueron de 96%, 88% y 95% respectivamente, con un porcentaje de respuestas completas de 17% para R-CHOP, 12% con R-CVP y 0% para R-CP, pero las complicaciones relacionadas al tratamiento como neutropenia febril y neuropatía, fueron mayores con R-CHOP y R-CVP. Del análisis los autores sugieren que el uso de R-CP provee respuestas similares con menores efectos adversos<sup>(22)</sup>. En nuestra cohorte, 3 pacientes recibieron tratamiento con R CHOP y uno con R CVP, dos de ellos presentaron recaídas tempranas. La complicación principal con el uso de estos esquemas fue la aparición de infecciones relacionadas a la neutropenia en el nadir de quimioterapia. Uno de los pacientes que recibió R CHOP, aun con dosis

ajustadas, debió suspender el tratamiento en forma permanente por dicha causa.

En relación al empleo de alquilantes y análogos de purina, el estudio WM1, multicéntrico y aleatorizado, llevado a cabo entre los años 2001 y 2009, comparó la tasa de respuesta global al tratamiento con Clorambucilo versus Fludarabina en 414 pacientes con linfomas indolentes, de los cuales 339 presentaban diagnóstico de MW. Luego del análisis se demostró superioridad de la Fludarabina en tasa de respuesta global, sobrevida libre de progresión y duración de respuesta, no obstante, con Fludarabina se observó una mayor incidencia de neutropenia grado 3-4, pero en la rama de Clorambucilo hubo mayores reportes de segundas neoplasias. Sin embargo, ambos tratamientos no superan la eficacia de las combinaciones de quimio e inmunoterapia (23). En nuestros pacientes se empleó Clorambucilo, tanto en primera línea como en segunda, tercera y cuarta línea asociado a dexametasona. En todos los casos las respuestas fueron parciales y presentaron recaídas tardías. En el único caso en el que se usó la droga en primera línea fue como monoterapia y el paciente fue refractario a la misma.

Respecto al esquema FCR, en el año 2016 Souchet y col. publicaron los resultados de un estudio con 82 pacientes que recibieron dicho tratamiento, en el cual se observó una tasa de respuesta global del 85,4% y una sobrevida global a 3 años del 90%, no obstante, se reportó una alta tasa de citopenias prolongadas y la aparición de síndrome mielodisplásico, leucemia mieloblástica aguda y transformación a linfoma de alto grado en 5 pacientes (24). En nuestra experiencia, el único paciente que recibió este esquema lo hizo en primera línea y presentó una respuesta completa, con una posterior recaída tardía a los 55 meses. Al momento el paciente no presentó segundas neoplasias.

### Conclusión

El tratamiento de la MW es un desafío y la enfermedad continúa siendo incurable, aún con las terapias

actuales. Es importante al momento de iniciar el tratamiento definir un esquema acorde a las características de la presentación clínica del paciente, teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos y la opinión de los expertos.

Pese a que la supervivencia se ha incrementado en los últimos años desde la incorporación de nuevas drogas como Bortezomib e Ibrutinib, que han logrado avances importantes en el tratamiento de esta patología, las recaídas y la toxicidad a largo plazo continúan siendo un obstáculo para lograr una sobrevida libre de progresión prolongada, con una buena calidad de vida para los pacientes diagnosticados con esta enfermedad. La evaluación de nuestra cohorte permitió observar la amplia heterogeneidad en el tratamiento de esta patología y la eficacia y seguridad del esquema RDC en pacientes candidatos y no candidatos a tratamientos intensivos. Y en aquellos pacientes en los que se empleó el esquema y presentaban una carga tumoral alta, el mismo también logró buenos resultados. Con RCD los pacientes lograron tasas de respuesta y sobrevidas comparables a la bibliografía, con la ventaja de ser un esquema accesible en términos de costo y simple a la hora de administrarse. Por lo que, acorde a las recomendaciones de la guía ESMO y el consenso de *Mayo Clinic*, concluimos que el esquema RDC continúa siendo una alternativa válida al momento de tratar a nuestros pacientes. En el grupo 2 de nuestra población observamos la evolución desde los esquemas tradicionales de quimioterapia hasta la incorporación de los nuevos agentes como Bortezomib e Ibrutinib, con buenos resultados terapéuticos, pero también con nuevos desafíos a la hora de manejar la toxicidad relacionada. Pero el número de pacientes que realizaron cada esquema no permite realizar conclusiones representativas.

Es necesario continuar con el estudio de la MW para emplear dicho conocimiento en la búsqueda de estrategias de tratamiento que permitan mejores resultados en nuestros pacientes, con menor toxicidad y una sobrevida libre de progresión más prolongada hasta llegar quizás un día a la curación de la enfermedad.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Teras L, DeSantis C, Cerhan J et al. US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: Cancer Journal Clinical*. 2016; 66: 443-459.
2. Brandefors L, Melin B, Lindh J et al. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study. *British Journal of Haematology*. 2018; 183: 1-14.
3. Treon S, Hunter Z, Aggarwal A et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *Annals of Oncology*. 2006;17: 488-494.
4. García Sanz R, Jimenez C, Puig N et al. Origin of Waldenström's macroglobulinaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2016; 29: 136-147.
5. Kastritis E, Leblond V, Dismopoulos A et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology*. 2018;29: 1-10.
6. Gertz M. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2018; 94:1-11.
7. Kyle R, Treon S, Alexanian R et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*. 2003;3: 116-120.
8. Kyle R, Benson J, Larson D et al. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012; 119: 4462-4466.
9. Dimopoulos M, Panayiotidis P, Mouloupoulos L et al. Waldenström's Macroglobulinemia: Clinical Features, Complications, and Management. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 214-214.
10. Dimopoulos M, Tedeschi A, Trotman J et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:2399-2410.
11. Gustine J, Meid K, Dubeau T et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*. 2017;177: 717-725.
12. Leblond V, Kastritis E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128:1321-1328.
13. Dominguez A, Kastritis E, Castillo J. Monoclonal Antibodies for Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2018;32: 841-852.
14. Kapoor P, Ansell S, Fonseca R et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncology*. 2017; 3:1257- 1265.
15. Castillo J, Gustine J, Meid K et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*. 2018; 181:77-85.
16. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis M et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015;126: 1392-1394.
17. Paludo J, Abeykoon J, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Annals of Hematology*. 2018;97: 1417-1425.
18. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G 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. *The Lancet*. 2013; 381: 1203-1206.
19. Treon S, Ioakimidis L, Soumerai J et al. Primary Therapy of Waldenström Macroglobulinemia With Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab: WMCTG Clinical Trial 05-180. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 3830-3835.
20. Treon S, Meid K, Gustine J et al. Long Term Follow up of Previously Treated Patients Who Received Ibrutinib for Symptomatic Waldenström's Macroglobulinemia: Update of Pivotal Clinical Trial. *Blood*. 2017;130: 2766.
21. Treon S, Gustine J, Meid K et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36: 2755-2761.

22. Ioakimidis L, Patterson C, Hunter Z et al. Comparative Outcomes Following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's Macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2009;9: 62-66.
23. Leblond V, Johnson S, Chevret S et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31: 301- 307.
24. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab + fludarabine + cyclophosphamide combination therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*. 2016;91: 782-786.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.