



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2016.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será actualizada en forma periódica, discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Versión 1.0

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. Carmen Cao Pochintesta
Dra. Mónica Torrens Parraguez
Dra. Marcela Espinoza Zelada
Dr. Christopher Tabilo Heavey

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Patricia Fardella Bello, Dra. Gloria Rubio Arancibia y Dra. Karina Peña Negrete.



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de M. de Waldenström
- La M. de Waldenström se clasifica según CIE- 10 C88.0

Usuarios a los que está dirigida la guía:

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos.
- Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con M.de Waldenström.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con M.de Waldenström basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con M.de Waldenström.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



TABLA DE CONTENIDOS

- 1.- INTRODUCCIÓN**
- 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**
- 3.- CLASIFICACION PRONÓSTICA**
- 4.- TRATAMIENTO**
- 5.- LÍNEAS DE TRATAMIENTO**
- 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 7.- SEGUIMIENTO**
- 8.- ALGORITMO**
- 9.- BIBLIOGRAFÍA**



1.- INTRODUCCIÓN

La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia hematológica, caracterizada por la proliferación monoclonal de linfocitos B, que infiltran la médula ósea, los ganglios linfáticos y otros órganos linfoides, y que tienen la capacidad de sintetizar y secretar una proteína anómala: Inmunoglobulina M (IgM). Diversas enfermedades se caracterizan por la proliferación clonal de células plasmáticas. Significa que producen un único tipo de cadena liviana y/o pesada (componente monoclonal).

La MW clásicamente se cataloga como una gammapatía monoclonal, pero desde el punto de vista clínico se asemeja más a un linfoma no Hodgkin de células B de tipo indolente (linfoma linfoplasmocítico- LPL clasificación OMS). **(1)** La mayoría de los LPL son MW, siendo menos del 5% LPL secretores de IgG, IgA o no secretores.

Siendo una patología infrecuente constituye el 1-2% de las neoplasias hematológicas, con una edad media de presentación de 63-68 años y de predominancia masculina.

- En España se sitúa en 3 por millón habitantes/año: varones (70%) , mediana de edad = 71 años.
- En Estados Unidos la tasa de incidencia anual estandarizada por edad es de 6,1 por millón en hombres blancos y el 2,5 por millón en mujeres blancas; en mujeres negras, la tasa de incidencia anual estandarizada por edad es de 3,6 por millón. Sin estadísticas en hombres negros.

En Chile no existen estudios sobre la epidemiología de la MW.

La etiología de la MW es desconocida, pero se describe una elevada predisposición familiar: el 20% de los pacientes con MW presentan un familiar de primer grado con esta enfermedad o alguna otra enfermedad linfoproliferativa B. También hay un mayor riesgo de desarrollar MW con una historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y trastornos infecciosos: P.ej.: Síndrome de Sjögren; Anemia hemolítica autoinmune. En ausencia de síntomas específicos no se recomienda el estudio sistemático en familiares.(Grado 1B) **(2)** El papel potencial de agentes virales, como hepatitis C y herpesvirus-8 humano, sigue siendo controvertido.

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (WMIWG)

La morbilidad asociada a MW es causada por dos componentes fundamentales:

- 1) la infiltración de los tejidos por las células neoplásicas, y 2) la producción de IgM anómala mediada por sus propiedades físicoquímicas.

Los criterios propuestos para el diagnóstico de la macroglobulinemia de Waldenstrom: **(3)(4)(5)**

- gammapatía monoclonal IgM de cualquier concentración.
- infiltración de la médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmacitoides y células plasmáticas, patrón difuso, intersticial o patrón nodular.
- Expresión inmunofenotípica de: CD19 +, IgM +, IgD+, CD19+ y CD20+, usualmente CD5-, CD10-, CD23-, pero en ocasiones CD5+, CD10+, CD23+ pueden ser expresados en algunos casos de MW y no excluyen el diagnóstico.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



Tabla 1 - Manifestaciones clínicas por infiltración:

Síntomas inespecíficos: astenia , anorexia , baja de peso	50%
Esplenomegalia, hepatomegalia, polidenopatías	20%
Síntomas B	25%
Síndrome de hiperviscosidad	20-30%
Infiltración pulmonar, derrame pleural Compromiso gastrointestinal(GI) Compromiso del sistema nervioso central (SNC)	Infrecuente

Tabla 2 - Manifestaciones clínicas por aumento de IgM monoclonal:

Propiedad químico-física	Condición diagnóstica	Manifestación clínica
Estructura pentamérica	Hiperviscosidad	Cefalea, visión borrosa, hemorragias retinianas, calambres, mareos, hemorragia oronasal e intracraneal, secreción inadecuada de eritropoyetina, insuficiencia cardíaca
Precipitación en frío	Crioglobulinemia (Tipo I)	Fenómeno de Raynaud, acrocianosis, úlceras, púrpura, urticaria por frío
Actividad de autoanticuerpo anti MAG y GM1	Neuropatía periférica sensitivo motora	Inestabilidad, temblor, disfunción sensorial vibratoria; leve compromiso motor, parestesias, disestesias, dolores lacerantes, ataxia y atrofia muscular en estadios avanzados
Actividad de autoanticuerpo anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulceraciones, artralgias, glomerulonefritis, neuropatía sensitivo-motora
Actividad de Autoanticuerpo anti GR(anti I/i)	Aglutininas frías	Anemia hemolítica, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, livedo reticularis
Depósito de agregados amorfos de IgM	Disfunción orgánica	Piel: pápulas, enfermedad bullosa, rash (Síndrome Schnitzler). GI: diarrea, malabsorción, hemorragias Renal: Proteinuria, Falla renal lenta.
Depósito de fibras amiloides	Disfunción orgánica	Fatiga, pérdida de peso, edema, cardiomegalia hepato y esplenomegalia, macroglosia, insuficiencia renal y hepática, neuropatía sensitiva y disautonómica

Tabla 3 - Alteraciones citogenéticas:

Deleción del brazo largo Cr.6 (del6q)	40 %
Del13(q14)	10%
Trisomía 4 y 18	12% y 17 %
Deleción de 17p23*	7-15%
Mutación en el gen MYD88, 3p22.2)**	86%

*Peor pronóstico **Los MGUS con MYD88 pueden progresar a MW

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Tabla 4 - Laboratorio y exámenes adicionales

Viscosimetría sérica

Hemograma/VHS

Perfil bioquímico

BUN/Creatininemia/Clerance de creatinina

Perfil hepático

LDH

Serología para hepatitis B y C

Beta-2-microglobulinemia

Electroforesis de proteínas

Cuantificación de Inmunoglobulinas IgM, IgA, IgG

Crioglobulinas (a 37°C)/ Crioaglutininas séricas/Test de Coombs

Aspirado de Médula ósea: Mielograma, Cariograma e Inmunofenotipo

Tomografía computarizada*

*Sospecha de adenopatías o gran masa tumoral

Electromiografía

Fondo de ojo(hiperviscosidad)

Estudio de amiloide (tinción con rojo Congo) en la biopsia de la médula, grasa abdominal o mucosa rectal

Anticuerpos antiglicoproteína asociada a mielina (anti MAG), antigangliósido M1 (anti-GM1) y antisulfatide

3.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA (ISSWM) (6)(7)(8)

Tabla 5

Grupo de riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Score	0-1 (excepto edad)	Edad >65 años o 2	≥3
SG a 5 años ^a (%)	87	68	36

Factores de riesgo

Score

Edad ≥ 65 años

1

Otros fact. de riesgo^b

Hb^c ≤ 11.5 g/dl

1

Tromb.^d ≤100.000× 10⁹/l

1

Beta-2 M^e >3 mg/l

1

IgM^f >70 g/l

1

(a) SG:Sobrevida global; (b): Cada uno de los factores de riesgo se cuenta como 1; (c): Hemoglobina; (d):Trombocitos, plaquetas; (e):beta-2 microglobulina; (f): Proteína monoclonal IgM.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Tabla 6 – Criterios clínicos y de laboratorio

Criterios clínicos:	Criterios de laboratorio:
Fiebre recurrente	Crioglobulinemia sintomática
Sudoración nocturna	Anemia hemolítica (aglutininas frías)
Pérdida de peso	Anemia hemolítica y/o trombocitopenia inmunes
Fatiga	Nefropatía atribuible a MW.
Hiperviscosidad	Amiloidosis atribuible a MW
Linfadenopatía sintomática o bulky (> de 5 cm)	Hemoglobina igual o menor de 10 g/dL
Hepatomegalia y/o esplenomegalia sintomática	Plaquetas menor de 100 x10 ⁹ /L.
Organomegalia y/o infiltración de tejidos u órganos.	
Neuropatía periférica atribuible a MW	

4.- TRATAMIENTO (8)(9)

La MW es una enfermedad incurable y no se ha demostrado beneficio para iniciar tratamiento específico en pacientes asintomáticos, que corresponden al 25% de los pacientes al diagnóstico, que pueden controlarse cada 3 a 6 meses. El riesgo de progresión de enfermedad (PE) es del 59% a 5 años de seguimiento. (Grado 1C).

Recomendación: estratificar los pacientes según la clasificación pronóstica. Ver Tabla 5. (**International prognostic scoring system for Waldenström) (ISSWM)**). El ISSWM debe utilizarse únicamente para pacientes que requieren terapia.

No existe un tratamiento estándar para a MW. Las recomendaciones de tratamiento suelen derivar de estudios Fase 2 no aleatorizados, con escaso n de pacientes. La elección del esquema terapéutico dependerá de la edad del paciente, estado funcional y comorbilidades.

En los pacientes que requieren un rápido control de la enfermedad (hiperviscosidad sintomática, coagulopatía, crioglobulinemia, enfermedad por aglutininas frías) se debe realizar plasmaféresis para reducir rápidamente la paraproteína. Tabla 6 y 7.

Las opciones de tratamiento para aquellos pacientes que así lo requieran son diversas e incluyen: alquilantes (clorambucil, ciclofosfamida), análogos de purinas (fludarabina, cladribina), corticoides, rituximab, inhibidores de proteosoma (bortezomib, carfilzomib), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), bendamustina e ibrutinib. La mayoría de ellos se utiliza en combinación.

Los pacientes con diagnóstico “de novo” se tratan con : Tabla 7.

- BDR bortezomib, rituximab y dexametasona , con tasas de respuesta global superior al 85% con SLP también elevada.
 - CRD ciclofosfamida, rituximab y dexametasona y
 - BR bendamustina, rituximab
- opciones con una elevada tasa de RC, para pacientes con compromiso ganglionar extendido.



Las complicaciones se derivan de la mielosupresión y en el caso del bortezomib considerar la polineuropatía periférica(se prefiere vía subcutánea).

En pacientes en recaída se ha demostrado que Ibrutinib, un inhibidor de la tirosina-kinasa de Bruton, administrado por vía oral, alcanza una tasa de respuesta global superior al 80% (los pacientes con genotipo MYD88L265P CXCR4WT son mejores respondedores y los que tienen MYD88WT CXCR4WT tienen peor respuesta. Tabla 8 Y 9.

El tratamiento de mantenimiento con rituximab es también una opción con buenos resultados. El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico es en algunos casos también constituyen una opción. Nuevos agentes están en investigación, tales como Idelalisib (inhibidor de fosfatidylinositol 3-kinase), inhibidor de bcl-2 (ABT-199), obinutuzumab (GA-101), etc.

6.- LÍNEAS DE TRATAMIENTO - Tratamiento 1ª línea (5)(12)

Sin toxicidad sobre las células troncales (sólo por orden alfabético)

- Bortezomib ± rituximab
- Bortezomib/dexametasona
- Bortezomib/dexametasona/rituximab
- Carfilzomib/rituximab/dexametasona
- Ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona/rituximab
- Ibrutinib
- Rituximab
- Rituximab/ ciclofosfamida /prednisona
- Rituximab/ ciclofosfamida /dexametasona
- Talidomida ± rituximab

Con posible toxicidad sobre las células troncales o riesgo de transformación (o desconocido) (sólo por orden alfabético)

- Bendamustina ± rituximab
- Cladribine ± rituximab
- Clorambucilo
- Fludarabina± rituximab
- Fludarabina/ ciclofosfamida /rituximab

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



Tabla 7

Consenso actualizado en el manejo de pacientes sintomáticos no tratados con MW. (5)(13)(14)

Plasmaféresis	Plasmaféresis en pacientes que requieren un rápido control de la enfermedad (hiperviscosidad sintomática, coagulopatía, crioglobulinemia, enfermedad por aglutininas frías) : con IgM >4000 mg/dL) antes de rituximab. La plasmaféresis sola no es efectiva y debe ser seguida de inmediato de un esquema de citorreducción efectiva.
Rituximab (monoterapia)	Por la menor probabilidad de respuesta en pacientes con altos niveles de IgM, y el riesgo de un aumento de IgM, no debería ser usado solo. Considerarlo para los pacientes con WM con trastornos inmunológicos secundarios: neuropatía antiglicoproteína asociada a la mielina o para pacientes frágiles con menos chance de tolerar la quimioterapia.
Dexametasona- rituximab- ciclofosfamida (DRC)	DRC es activo y seguro como 1ª. línea. Con una toxicidad manejable. Considerar para pacientes frágiles, que requieren terapia combinada.
Bendamustina- rituximab (Benda-R)	Benda-R es eficaz en el tratamiento-NAIVE. Buena tolerancia, en pacientes añosos incluso, con episodios limitados de mielosupresión e infecciones, incluso si se compara con regímenes basados en análogos de purina. En pacientes de edad avanzada y con insuficiencia renal, la dosis de bendamustina debe ser reducida: 4 ciclos para lograr RC.
Bortezomib (de base)	Pacientes con niveles elevados de IgM, hiperviscosidad sintomática, crioglobulinemia o aglutininas frías, amiloidosis e insuficiencia renal. Pacientes jóvenes para evitar uso de alquilantes o análogos de nucleósidos. Administración recomendada: Bortezomib semanal por una vía subcutánea. En citorreducción acelerada: Uso bisemanal en 1º y 2º ciclos, disminuir luego dosis a una vez semanal (riesgo de neurotoxicidad).
Carfilzomib (de base)	Inhibidor de proteasoma con menor toxicidad (polineuropatía periférica). Toxicidad cardíaca: 3% - 4% en mieloma múltiple. En pacientes de edad avanzada considerar sus comorbilidades antes de decidir su uso. Buscar una dosis óptima.
Ibrutinib	En los pacientes sintomáticos. Aprobado por US FDA ,Health Canada y EMA, como 1ª línea. No debería suspenderse a menos que se sospeche toxicidad o progresión de enfermedad. Un aumento de IgM en suero y una disminución de la Hb. se evidencian durante el tratamiento y no deben considerarse fracaso. (aún en investigación).



Tabla 8 - (5)(13)(14)

Consenso actualizado en el manejo de pacientes sintomáticos previamente tratados con MW.

Re - tratamiento	El re-tratamiento puede ser realizado con cualquiera de las opciones anteriores, si se logró una respuesta duradera (2 años o más). Los pacientes que progresaron en primera línea con ibrutinib no deben ser re-tratados con este fármaco.
Ofatumumab	Para pacientes con intolerancia a rituximab. En los pacientes sintomáticos. Aprobado por US FDA ,Health Canada y EMA, como 1ª línea. No debería suspenderse a menos que se sospeche toxicidad o progresión de enfermedad.
Ibrutinib	Un aumento de IgM en suero y una disminución de la Hb. se evidencian durante el tratamiento y no deben considerarse fracaso. (aún en investigación).
Análogos de nucleósidos	Para pacientes con fracaso a otros esquemas quimioterápicos menos tóxicos. En pacientes jóvenes elegibles para TPH autólogo, la recolección de las células madre debe realizarse antes de la administración de fludarabina.
Everolimus	En recaída o refractario, aunque por su toxicidad es preferible dejar esta opción para pacientes no respondedores, después de varias líneas de tratamiento. Hacer biopsias seriadas de médula ósea para evaluar la respuesta, dada la discordancia que hay con los niveles de IgM en este caso.
Agentes inmunomoduladores	Sobre la base de los datos actuales, el uso de lenalidomida y pomalidomida debe ser considerado en el contexto de un ensayo clínico (posibles eventos adversos).
Trasplante de Precusores Hematopoyéticos (TPH)	El trasplante de células madre (TPH) debe ser discutido caso a caso de MW. TPH autólogo es una opción viable y eficaz para pacientes de alto riesgo, elegibles, en recaída precoz. No recomendable en pacientes con 3 líneas de tratamiento o con enfermedad refractaria a quimioterapia. TPH alogénico considerarlo en el contexto de los ensayos clínicos.



Tabla 9 - (2)(5)(16)(17)

Esquemas	Drogas
RCD	Rituximab 375mg/m ² , dexametasona 40 mg IV en día 1, ciclofosfamida 100 mg/m ² cada 12 hs oral días 1º al 5º, cada 21-28 días por 6 ciclos.
BR	Rituximab 375mg/m ² día 1, bendamustina 90 mg/m ² días 1º y 2º, cada 28 días por 6 ciclos.
R-cladribine	Rituximab 375mg/m ² día 1º, cladribine 0,1 mg/kg/día, días 1º al 5º, cada 28 días por 4 ciclos.
R-Fludarabina	Rituximab 375mg/m ² semanal por 8 semanas, Fludarabina 25 mg/m ² /día, días 1º al 5º, cada 28 días por 6 ciclos.
FCR	Rituximab 375mg/m ² día 1º, Fludarabina 25 mg/m ² días 2º al 4º, ciclofosfamida 250 mg/m ² días 2º al 4º, cada 28 días por 6 ciclos.
BDR	Ciclo N°1: Bortezomib 1,3 mg/m ² bisemanal por 2 semanas, seguido de 5 ciclos de rituximab 375mg/m ² día 1º + dexametasona v.o. 40 mg día 1º al 4º, Bortezomib 1.6mg/m ² por semana, cada 28 días.
Clorambucilo (monodroga)	Clorambucilo 8 mg/m ² /día v.o (6 mg/m ² /día si >75 años) por 10 días, cada 28 días por máximo de 12 ciclos.
Fludarabina (monodroga)	40 mg/m ² /día VO (30 mg/m ² /día si >75 años) por 5 días, cada 28 días por 6 ciclos.
CzRD	Carfilzomib 20 mg/m ² (ciclo 1º) y 36 mg/m ² (ciclos 2º-6º), con dexametasona 20 mg i.v. días 1º - 2º, 8º - 9º y Rituximab 375 mg/m ² , días 2º y 9º (luego de carfilzomib y dexametasona) cada 21 días. Mantenimiento:(inicia a las 8 semanas posteriores a inducción): Carfilzomib 36 mg/m ² y dexametasona 20 mg i.v. días 1º y 2º y Rituximab 375mg/m ² en día 2º, cada 8 semanas por 8 ciclos.



6.- CRITERIOS DE RESPUESTA*(9)

Tabla 10

Tipo de respuesta

Respuesta completa (RC)	Ausencia de IgM monoclonal por inmunofijación Nivel sérico normal de IgM Desaparición de visceromegalias y adenomegalias Médula ósea sin infiltración tumoral
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	IgM monoclonal detectable Reducción $\geq 90\%$ de IgM respecto del valor basal Desaparición de visceromegalias y adenomegalias Sin signos y síntomas por MW
Respuesta parcial (RP)	IgM monoclonal detectable. Reducción $\geq 50\%$ pero $< 90\%$ de IgM respecto del valor basal Desaparición de visceromegalias y adenomegalias Sin signos y síntomas por MW
Respuesta mínima (RM)	IgM monoclonal detectable Reducción $\geq 25\%$ pero $< 50\%$ de IgM respecto del valor basal Sin signos y síntomas por MW
Enfermedad estable (EE)	IgM monoclonal detectable Reducción $< 25\%$ ó $< 25\%$ de aumento de IgM respecto del valor basal No progresión de visceromegalias ni adenomegalias Sin signos o síntomas relacionados a MW
Progresión de enfermedad (PE)	Aumento $\geq 25\%$ de IgM respecto del nivel basal y/o Signos y síntomas de progresión clínica de enfermedad

*International WM Workshop 2013

7.- SEGUIMIENTO

- Historia clínica
- Examen físico
- Evaluación completa de laboratorio: Hemograma, P.Bioquímico, Cuantificación de Igs. (IgM) cada 3 meses durante 2 años, cada 4 - 6 meses por 3 años adicionales, y subsecuentemente una vez al año.
- Especial atención a la transformación y tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia secundaria.
- Imagenología cada 6 meses durante 2 años, (sólo en casos de esplenomegalia inicial o crecimiento de los ganglios linfáticos). PETSCAN opcional en casos específicos.

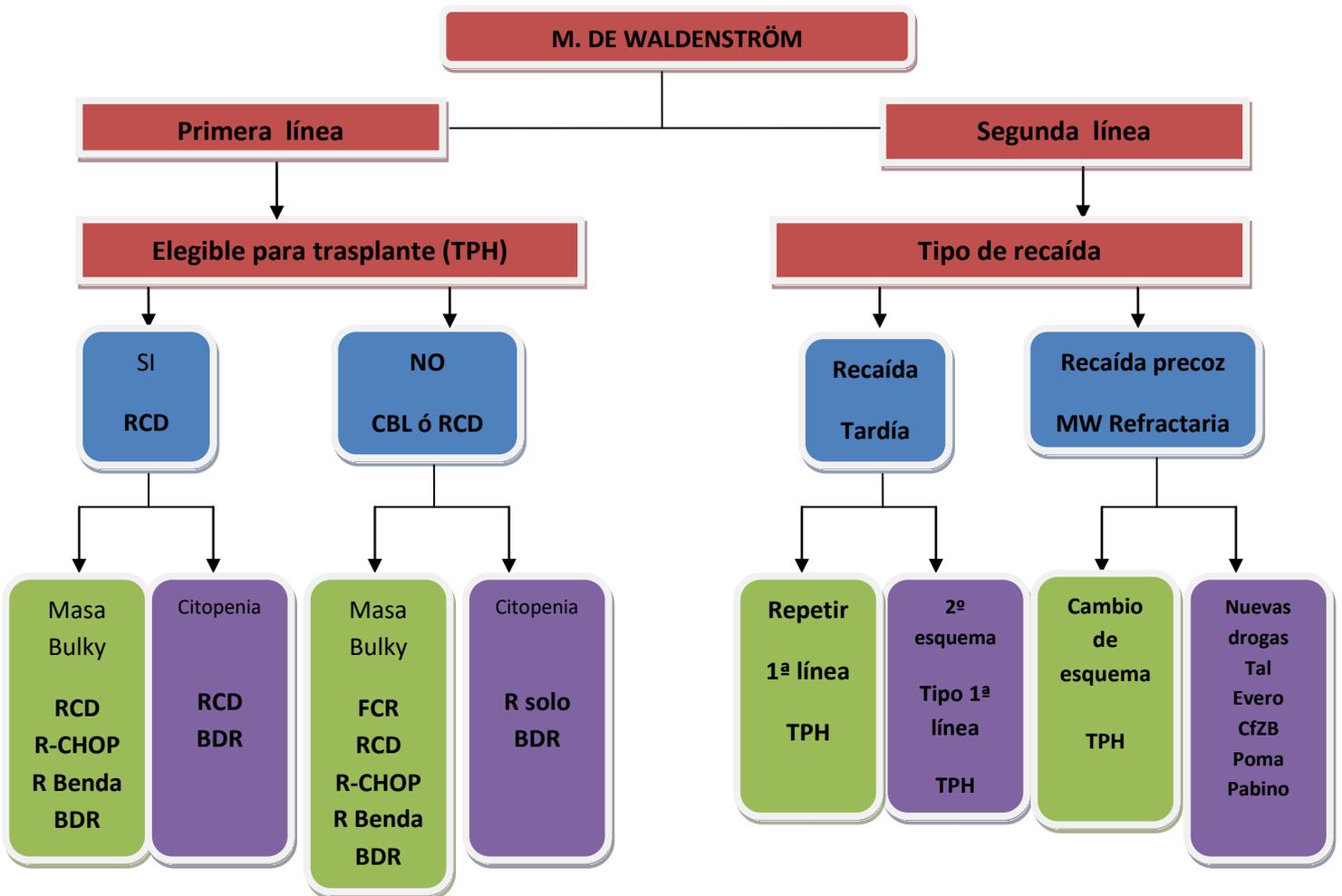
Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



8.- ALGORITMO*

Adaptado de: Dr. Ramón García Sanz et al.



R:Rituximab; B: Bortezomib; D:Dexametasona; C:Ciclofosfamida; Benda:Bendamustina; F:Fludarabina; H:Doxorrubicina; O:Vincristina; P:Prednisona; Tal:Talidomida; Evero: Everolimus; CfZB: Carfilzomib; Poma:Pomalidomida; Pabino: Pabinstat; TPH:Trasplante progenitores hematopoyéticos.

***Pacientes asintomáticos se recomienda observación.**



9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classifications of Tumors). World Health Organization. Lyon, 2008; 4th edition.
2. Sociedad Argentina de Hematología • GUIAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO(2015)
3. Owen RG. El desarrollo de los criterios de diagnóstico en la macroglobulinemia de Waldenström. Semin Oncol. 2003; 30: 196-200.
4. Owen R., Pratt G, Auer R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia. BJH (2014), 165, 316-333.
5. NCCN Guidelines Version 1.2015
6. Buske C., Leblond V., Dimopoulos M. et al. Waldenström macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2013 (6): vi155-vi159.
7. Berger F. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press. Lyon 2001: 132-134.
8. Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009; 113: 4163–4170.
9. Dimopoulos M., Kastritis E., Roger G. Owen R., et al Treatment recommendations for patients with Waldenström's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. Blood. 2014,124:1404-1411.
10. Leblebjian H., Agarwal A., Ghobrial I. Novel treatment options for Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma, Myeloma leukemia. 2013. Sept. s310-s316.
11. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. J Clin Oncol. 2009;27:1492-1501.
12. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25:3344-3349
13. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2009;27:120-126.
14. Eblond, V et al., Blood 2016;128(10):1321-1328.
15. Rummel MJ, 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. Lancet 2013; 381: 1203–1210.
16. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2007; 25: 3344–3349.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**