

# BMJ Best Practice

## Macroglobulinemia de Waldenström

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Mar 13, 2017

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Diagnóstico</b>	<b>6</b>
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	14
<b>Tratamento</b>	<b>17</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	23
Novidades	38
<b>Acompanhamento</b>	<b>40</b>
Recomendações	40
Complicações	40
Prognóstico	42
<b>Diretrizes</b>	<b>43</b>
Diretrizes de diagnóstico	43
Diretrizes de tratamento	43
<b>Recursos online</b>	<b>44</b>
<b>Referências</b>	<b>45</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>51</b>

## Resumo

- ◇ Linfoma indolente de células B; mais comum em homens brancos mais velhos.
- ◇ A principal característica fisiopatológica é a produção de imunoglobulina M (IgM) monoclonal por um clone linfoplasmacítico maligno que pode causar danos a vários órgãos.
- ◇ Apresenta-se com secreção de IgM e, em menos de 15% dos casos, também apresenta linfadenopatia e esplenomegalia. Por outro lado, o mieloma múltiplo geralmente se apresenta com secreção de imunoglobulina G (IgG) ou imunoglobulina A (IgA) e lesões ósseas líticas.
- ◇ Os sinais e sintomas de hiperviscosidade (como sangramento da pele e das mucosas, retinopatia com distúrbios visuais e sintomas neurológicos, como cefaleia, tontura e vertigem) são manifestações clínicas importantes e devem ser tratados urgentemente com plasmaférese e quimioterapia.
- ◇ Embora o tumor responda ao tratamento com diversos agentes, incluindo agentes alquilantes, análogos de nucleosídeos e anticorpos monoclonais, ele continua incurável pela quimioterapia convencional.
- ◇ Não há cuidados padrão. O tratamento é individualizado e varia desde a observação em pacientes assintomáticos, monoterapia ou quimioterapia combinada, até a terapia de alta dose com resgate de células-tronco. Recomenda-se a participação em ensaios clínicos.

## Definição

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é um linfoma indolente no qual os linfócitos plasmocitoides monoclonais malignos se infiltram na medula óssea e nos órgãos viscerais e hipersecretam imunoglobulina M (IgM) monoclonal, causando danos a vários órgãos. As manifestações clínicas estão relacionadas à infiltração de células malignas nos órgãos (esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatia), infiltração na medula óssea causando citopenias (anemia, trombocitopenia, pancitopenia) e propriedades anormais da IgM e/ou deposição nos órgãos (síndrome da hiperviscosidade, polineuropatia, crioglobulinemia, anemia hemolítica por aglutininas a frio, sangramento pelo nariz e gengivas, púrpura, trombose e doença renal). Em contraste com o mieloma múltiplo, as lesões ósseas são incomuns.

## Epidemiologia

Os dados sobre a macroglobulinemia de Waldenström (MW) são escassos porque a doença é relativamente incomum, e muitos casos podem ter sido reportados previamente como sendo outras doenças, como linfomas de zona marginal. Além disso, até dois terços dos pacientes podem ser assintomáticos; por isso, não são prontamente detectados. No Reino Unido, a incidência anual é de 10.3 por milhão, enquanto a idade mediana na apresentação é de 71 anos e a mediana de sobrevida global é de 60 meses.[3] Nos EUA, um estudo baseado em dados da Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) indicou uma incidência anual padronizada ajustada para a idade de 1.7 a 2.5 por milhão para mulheres, e 3.4 a 6.1 por milhão para homens. [National Cancer Institute: surveillance, epidemiology and end results (SEER)] A incidência anual de MW aumenta acentuadamente com a idade, de 0.1 por milhão (homens e mulheres) abaixo de 45 anos de idade para 36.3 por milhão de homens e 16.4 por milhão de mulheres acima dos 75 anos de idade. A MW é mais comum em homens que em mulheres, e em pessoas brancas que em pessoas negras. Logo, a doença ocorre com maior frequência em homens brancos mais velhos.[4] [5]

A tendência global à MW é ainda mais difícil de ser estimada. Dados do Reino Unido estimam uma taxa de incidência padronizada para idade de 5.5 por milhão da população europeia padrão. Semelhante aos dados dos EUA, a taxa de 7.3 por milhão para homens é superior à de 4.2 por milhão para mulheres. Da mesma forma, a incidência aumenta com a idade avançada, sendo a idade mediana no diagnóstico de 75 anos.[6]

## Etiologia

A causa da macroglobulinemia de Waldenström (MW) é desconhecida. Fatores genéticos podem ter um papel, pois foram descritos grupos familiares. Análises de ligação genética sugerem a possibilidade de anormalidades nos cromossomos 1q e 4q.[7] A análise genética constatou que mais de 80% dos pacientes com MW têm a mutação MYD88 L265P no cromossomo 3p.[8] A mutação MYD88 L265P age no crescimento do tumor de células B em conjunto com a tirosina quinase de Bruton (BTK).[9] O fator de transcrição Sp1 independente da proteína MYD 88 emergiu como outro importante regulador da sobrevida e crescimento celular na MW.[10] Outra mutação associada à MW é a C1013G/C-X-C tipo 4 (CXCR4)-WHIM no receptor de quimiocina. Em um estudo envolvendo 418 pessoas com distúrbios linfoproliferativos de células B, a mutação C1013G/CXCR4-WHIM foi descrita em 28% das pessoas com MW (versus 7% em outros linfomas de baixo grau).[11] Acredita-se que a mutação CXCR4 seja de ativação na MW. O sequenciamento do genoma inteiro confirmou a presença de mutações MYD88 e CXCR4 como altamente recorrentes na MW.[12] Essas mutações podem ter importantes implicações quanto à etiologia, ao diagnóstico e ao tratamento direcionado da MW no futuro.[13] Na grande maioria dos casos, a MW é um distúrbio esporádico. Uma história de gamopatia monoclonal de imunoglobulina M (IgM) de significado

indeterminado (MGUS) e uma história familiar de um parente de primeiro grau com distúrbio linfoproliferativo de células B são os 2 únicos fatores de risco com forte suporte de estudos epidemiológicos.[14] [15]

## Fisiopatologia

Origem do clone maligno da macroglobulinemia de Waldenström (MW)

- As células-tronco hematopoiéticas pluripotentes dão origem a células-tronco consignadas a linfócitos B que se desenvolvem em células B imaturas virgens de antígenos que amadurecem e expressam imunoglobulina M (IgM) ou imunoglobulina D (IgD) na superfície após completar a recombinação V(D)J. Essas células podem se mover para os linfonodos e se unir a um antígeno usando seus anticorpos de superfície. Isso desencadeia o processo de maturação das células B dependentes de antígeno, durante o qual as células B se dividem em centros germinais linfoides, sendo submetidas a mutações genéticas (hipermutação somática) para selecionar os anticorpos com a maior afinidade de ligação para o antígeno. Além disso, ocorre um switching de classe de anticorpos para produzir novas classes de anticorpos IgE (imunoglobulina E), IgG (imunoglobulina G) e IgA (imunoglobulina A). A hipermutação somática tem risco elevado de erros e transformações malignas. Foi levantada a hipótese de que a célula tumoral da MW é originada de uma célula B que passou pelo estágio de hipermutação mas ainda não passou pelo switching de classe de isotopos.[16]

Os 2 principais processos fisiopatológicos característicos da MW são:

- Proliferação descontrolada de células linfoplasmocitárias malignas causando infiltração e danos nos órgãos.
- Produção de IgM monoclonal anormal com alto peso molecular causando danos aos órgãos e sintomas de, por exemplo, hiperviscosidade e danos diretos aos nervos (neuropatia) e pele (púrpura). A hiperviscosidade requer tratamento urgente.

## Classificação

### Classificação clínica[1]

Existem 2 subgrupos de macroglobulinemia de Waldenström:

- Macroglobulinemia de Waldenström (MW) sintomática que requer tratamento
- MW latente. É definida como a MW assintomática sem necessidade de tratamento por um mínimo de 12 meses após o diagnóstico.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem branco de 65 anos de idade, cujo pai morreu de linfoma, apresenta-se com agravamento da fadiga, anorexia e perda de peso nos últimos 6 meses. Recentemente, ele notou um desconforto no lado esquerdo do abdome superior, sobretudo ao se inclinar para frente.

### Caso clínico #2

Um homem branco de 70 anos de idade com uma longa história de agravamento da fadiga, marcha instável, dormência intermitente e formigamento nas pernas apresenta-se ao pronto-socorro com epistaxe, cefaleia, problemas de visão e dor abdominal. Recentemente, ele notou que precisa de muito menos comida para se sentir satisfeito. Ele sente dor no lado direito do abdome superior, sobretudo ao se inclinar para frente. O exame físico revela esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia axilar e inguinal. A fundoscopia revela uma hemorragia retiniana no olho direito.

## Outras apresentações

Os sintomas de apresentação mais comuns são fadiga e anorexia.[2] No entanto, os sintomas podem variar de estar assintomático a estar agudamente indisposto devido aos sintomas de hiperviscosidade e às infecções secundárias ao comprometimento imunológico. Não existe nenhuma característica patognomônica da macroglobulinemia de Waldenström (MW). No entanto, em contraste com o mieloma múltiplo, geralmente não existem lesões ósseas líticas, e a organomegalia pela infiltração do tumor é mais comum.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Em geral, o diagnóstico da macroglobulinemia de Waldenström (MW) é gerado com base em:

- Sintomas clínicos e exames laboratoriais
- Características morfológicas das células malignas
- Imuno-histopatologia e citometria de fluxo
- Anormalidades citogenéticas, que podem sugerir outros distúrbios linfoproliferativos.

### História

Alguns pacientes podem ser assintomáticos. Em outros, podem ocorrer sintomas atribuíveis à infiltração tumoral e/ou à proteína sérica monoclonal. Os achados da MW podem ser inespecíficos e incluir fraqueza e fadiga como resultado de anemia pela infiltração tumoral da medula óssea, anorexia e perda de peso, dor abdominal e sangramento pelo nariz e gengivas. É importante obter uma boa história familiar, considerando-se a forte predisposição familiar da doença.[21]

A hiperviscosidade sérica é o aspecto mais característico da macroglobulinemia de Waldenström (MW), mas é observada em menos de 15% dos pacientes no diagnóstico.[22] Os sintomas de hiperviscosidade geralmente aparecem quando a viscosidade sérica normal de 1.4 a 1.8 centipoise (uma unidade de



viscosidade dinâmica) atinge 4 a 5 centipoises (o que corresponde a um nível de imunoglobulina M (IgM) sérica de pelo menos 3 g/dL). Os possíveis sintomas incluem sangramento cutâneo e das mucosas, turvação ou perda da visão, cefaleia, tontura e vertigem, além de manifestações cardiovasculares.

Pode-se desenvolver insuficiência cardíaca de alto débito em virtude do volume de plasma expandido que surge em decorrência do aumento da pressão osmótica. A interação da IgM com os fatores da coagulação pode perturbar a coagulação e os tempos de sangramento. A IgM também pode revestir as plaquetas, comprometendo, assim, sua função. Isso pode causar sangramento pelas membranas mucosas.[22]

A IgM em circulação pode precipitar a temperaturas mais baixas e apresentar-se como crioglobulinemia de tipo 1 ou tipo 2. Crioglobulinas podem ser detectadas em 20% dos pacientes, mas menos de 5% se apresentam com sintomas como síndrome de Raynaud, artralgia, púrpura e úlceras cutâneas.[22]

A deposição de IgM pode ocorrer nas alças glomerulares (apresentando-se como proteinúria), nos intestinos (apresentando-se como diarreia) e na pele (apresentando-se como pápulas e nódulos característicos de macroglobulinemia cutis). A amiloidose primária decorrente da deposição de cadeias leves monoclonais ocorre sobretudo no coração, nervos periféricos, rins, tecidos moles, fígado e pulmões (em ordem decrescente de frequência).

## Exame físico

Embora inespecíficos, os achados físicos que dariam suporte ao diagnóstico de MW incluem:

- Linfadenopatia
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Púrpura
- Alterações retinais causadas por hiperviscosidade, como hemorragias dot and blot (ponto e borrão), vasos sanguíneos tortuosos, espessamento venoso e/ou edema do disco óptico.[21]

## Investigações

Parte significativa do diagnóstico da MW depende de investigações laboratoriais e de outros tipos. Para estabelecer o diagnóstico, é necessário confirmar o seguinte:

- Gamopatia monoclonal IgM de qualquer concentração
- Infiltração da medula óssea por pequenos linfócitos mostrando diferenciação plasmocitoide ou em plasmócitos
- Padrão intertrabecular de infiltração da medula óssea
- Imunofenótipo de superfície IgM+, CD5±, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD22-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-, CD138-.

Logo, são necessárias diversas investigações de rotina e especializadas como parte da investigação diagnóstica:

- Hemograma completo com diferencial: inclui avaliação de volume corpuscular médio (VCM) e contagem de reticulócitos para evidências de hemólise autoimune[21]

- Perfil da função renal: a azotemia muitas vezes pode estar presente na MW devido à deposição amiloide ou de cadeias leves, bem como em razão do envolvimento parenquimatoso pelas células linfoblásticas[21]
- TFHs
- proteína C-reativa
- Imunoglobulinas quantitativas
  - A magnitude do nível de IgM sérica não é, em si, um critério para o diagnóstico, e deve ser interpretada no contexto de outros achados clínicos e laboratoriais.
- Eletroforese de proteínas séricas (EFPS) de alta resolução com imunofixação
  - Pode confirmar secreção de IgM monoclonal pelas células de linfoma linfoplasmacítico (necessária para o diagnóstico da MW).[23] [24] O objetivo é detectar componentes monoclonais de IgM, sejam kappa ou lambda.
- Eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) de alta resolução com imunofixação
  - Pode confirmar secreção de IgM monoclonal pelas células de linfoma linfoplasmacítico (necessária para o diagnóstico da MW).[23] [24] O objetivo é detectar componentes monoclonais de IgM, sejam kappa ou lambda.
- Crioaglutininas ou crioaglobulinas
- Cadeias leves livres no soro[25]
- Níveis de beta-2 microglobulina sérica e albumina para avaliação do prognóstico[21]
- Sorologia para hepatite B e C (a exposição à hepatite C esteve implicada em alguns estudos, mas não em todos)[21]
- Viscosidade sérica: a maioria dos pacientes com MW apresentará uma viscosidade sérica elevada (ou seja, >1.8 centipoise), embora os pacientes geralmente se tornem sintomáticos acima dos 4.0 centipoises; no entanto, mesmo com níveis baixos, como 3.0 centipoises, os pacientes podem exibir alterações retinianas, incluindo hemorragias; logo, requerem de tratamento[21]
- coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas: 40% a 80% dos pacientes têm proteinúria de Bence Jones detectável.

Em caso de suspeita de neuropatia periférica (ela ocorre em 20% a 25% dos pacientes), são indicados estudos adicionais:[21]

- Anticorpos antiglicoproteína associada à mielina (MAG)
- Anticorpos IgM antissulfatídeos.

A presença de um desses anticorpos dá suporte ao diagnóstico de neuropatia relacionada à IgM, mas sua ausência não descarta o diagnóstico. A amiloidose também deve ser considerada, e deve-se realizar uma biópsia do coxim gorduroso com coloração com vermelho Congo. A eletromiografia também pode ser útil.

## Biópsias de medula óssea e de linfonodos

O critério patológico subjacente para a MW é o linfoma linfoplasmacítico, conforme definido pela OMS/classificação de linfomas REAL (Revised European-American Lymphoma), na qual o linfoma linfoplasmacítico/MW é listado como uma neoplasia de células B maduras (periféricas). Para confirmar o diagnóstico, deve-se realizar uma biópsia de linfonodo (se possível) e uma biópsia da medula óssea, seguidas de uma cuidadosa avaliação morfológica da amostra, citometria de fluxo e imuno-



histoquímica. É fundamental para o diagnóstico de MW a demonstração de infiltração da medula óssea por uma população de células linfoplasmacíticas, manifestada por pequenos linfócitos com evidência de diferenciação plasmocitoide/plasmocítica.[21]

O exame da morfologia da célula revela várias combinações de infiltração de pequenos linfócitos, linfoplasmócitos e plasmócitos. O padrão da infiltração da medula óssea pode ser difuso, intersticial ou nodular, e geralmente é intertrabecular.[21] A citometria de fluxo e a imuno-histoquímica revelam os marcadores diagnósticos da superfície celular para linfoma linfoplasmacítico: CD5±, imunoglobulina de superfície (sIgM)+/intermediário, CD20+, CD19+, CD22+, CD23-, CD10-, CD38+, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103- e CD138-. Em virtude da ambiguidade (±) do marcador CD5, deve-se tomar um cuidado especial para descartar as entidades com CD5+, como leucemia linfóide crônica (LLC) e linfoma de células do manto (LCM).[23] [24]

Um estudo descobriu não haver diferença no desfecho clínico entre pacientes com linfoma linfoplasmacítico e pacientes com macroglobulinemia de Waldenström.[26]

## Exames por imagem

As tomografias computadorizadas (TCs) do tórax, abdome e pelve são obtidas no momento do diagnóstico para detectar organomegalia e linfadenopatia, bem como para estadiar o paciente adequadamente. Até 20% dos pacientes com MW podem apresentar doença extramedular. As radiografias de esqueleto e as cintilografias ósseas não são necessárias na ausência de sintomas, pois lesões ósseas líticas são incomuns.[22]

## Fatores de risco

### Fortes

#### gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) de componente imunoglobulina M (IgM)

- Um estudo de 1384 pacientes com MGUS revelou que o risco relativo (RR) de progressão para macroglobulinemia de Waldenström (MW) foi de 46, que é muito superior ao RR da progressão para mieloma múltiplo.[14]

#### história familiar de doença linfoproliferativa de células B ou mieloma múltiplo

- Em um estudo de 257 pacientes com MW, 18.7% dos pacientes tinham história familiar de neoplasia linfoproliferativa ou mieloma múltiplo: MW (5.1%), linfoma não Hodgkin (3.5%), mieloma múltiplo (3.1%), leucemia linfóide crônica (LLC) (2.7%), leucemia linfocítica aguda (1.2%) e linfoma de Hodgkin (1.2%). Outros achados nesses pacientes incluem menor idade ao diagnóstico e infiltração mais extensa da medula óssea pela MW.[15]

#### história familiar de MW

- Dois estudos resumiram famílias com múltiplos casos de MW, mieloma múltiplo ou MGUS que foram reportados até o momento.[17] [18]

### Fracos

## **vírus da hepatite C**

- Em um estudo comparativo de 146,394 pacientes com vírus da hepatite C (HCV), foi reportado um aumento do risco de MW de 2.76 vezes.[19] No entanto, outro estudo não encontrou uma associação com o HCV.[20]

# **Anamnese e exame físico**

## **Principais fatores de diagnóstico**

### **idade >75 anos (comum)**

- A incidência anual de macroglobulinemia de Waldenström (MW) aumenta acentuadamente com a idade, de 0.1 por milhão (homens e mulheres) em pessoas <45 anos de idade para 36.3 por milhão (homens) e 16.4 por milhão (mulheres) em pessoas >75 anos de idade.[4] [5]
- A idade mediana no momento do diagnóstico é de 75 anos.[6]

### **sexo masculino (comum)**

- É mais comum em homens.[4] [5]

### **ascendência branca (comum)**

- Mais comum em pessoas brancas que em pessoas negras.[4] [5]

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **história de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) monoclonal por IgM (comum)**

- MGUS é um fator de risco para MW. O risco relativo (RR) da progressão para MW é de 46.[14]

### **história familiar de linfoma de células B ou mieloma (comum)**

- A história familiar de linfoma de células B está associada à MW. Em pacientes com MW, 18.7% tinham história familiar de neoplasia linfoproliferativa ou mieloma múltiplo.[15]

### **história familiar de MW com ou sem gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e mieloma múltiplo (comum)**

- Os fatores genéticos desempenham um importante papel, e 20% dos pacientes demonstram disposição familiar.[21] Dois estudos resumiram famílias com múltiplos casos de MW, mieloma múltiplo ou MGUS que foram reportados até o momento.[17] [18]

### **fadiga (comum)**

- A fadiga é o sintoma mais comum da MW, ocorrendo em 66% dos casos.[2] No entanto, ela não é específica para MW.

### **anorexia (comum)**

- A anorexia é o segundo sintoma mais comum da MW, depois da fadiga.[2] No entanto, a anorexia não é específica para MW.

### **neuropatia periférica (comum)**

- Ocorre em 24% dos casos.[2]

**perda de peso (comum)**

- Presente em 17% dos pacientes.[2]

**febre (comum)**

- Presente em 15% dos pacientes.[2]

**hepatomegalia (comum)**

- Presente em 20% dos pacientes.[2]

**esplenomegalia (comum)**

- Presente em 19% dos pacientes.[2]

**linfadenopatia (comum)**

- Presente em 15% dos pacientes.[2]

**Fenômeno de Raynaud (incomum)**

- Presente em 11% dos pacientes.[2]

**púrpura (incomum)**

- Apenas 9% dos pacientes manifestam púrpura.[2]

**hemorragia (incomum)**

- 7% podem apresentar sangramento das mucosas ou epistaxe.[2]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo com diferencial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usado para avaliação basal e acompanhamento da evolução e do tratamento da doença.[2]</li> </ul>	<b>observa-se anemia com hemoglobina (Hb) &lt;120 g/L (&lt;12 g/dL) em 63% dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström (MW); leucócitos &lt;3 × 10<sup>9</sup>/L em 4% dos pacientes; plaquetas &lt;100 × 10<sup>9</sup>/L em 16% dos pacientes</b>
<b>perfil da função renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usado para avaliação basal e, periodicamente, durante o tratamento e o acompanhamento.</li> </ul>	<b>função renal normal ou reduzida</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O fígado pode ser infiltrado por células linfoplasmocitárias malignas, causando disfunção do órgão.</li> </ul>	<b>alterados ou normais</b>

Exame	Resultado
<b>proteína C-reativa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser um substituto para a interleucina-6, que está associada com a anemia.[27]</li> </ul>	elevada ou normal
<b>eletroforese de proteínas séricas (EFPS) de alta resolução com imunofixação</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode confirmar secreção de IgM monoclonal por células do linfoma linfoplasmacítico (necessária para o diagnóstico da MW).[23] [24] O objetivo é detectar os componentes monoclonais da IgM: kappa ou lambda.</li> <li>A imunofixação também pode ser usada para documentar a resposta completa à terapia (caso no qual deve ser reconfirmada após 6 semanas) e para acompanhamento na remissão da doença.</li> </ul>	positiva para o componente monoclonal IgM kappa ou lambda; kappa é mais comum (80%)
<b>eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) de alta resolução e imunofixação</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode confirmar secreção de IgM monoclonal por células do linfoma linfoplasmacítico (necessária para o diagnóstico da MW).[23] [24] O objetivo é detectar os componentes monoclonais da IgM: kappa ou lambda. Também pode ser usada para documentar a remissão da doença.</li> </ul>	proteinúria de Bence Jones encontrada em 38% dos casos
<b>cadeias leves livres no soro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser usada para documentar a resposta completa da doença à terapia e para acompanhar a remissão caso o teste inicial tenha sido positivo.[25]</li> </ul>	elevadas em proporção com a carga tumoral
<b>crioaglutininas e crioglobulinas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve-se verificar a presença de crioaglutininas e crioglobulinas antes da medição da IgM. Se houver crioaglutininas ou crioglobulinas presentes, a amostra sérica deve ser aquecida a 37 °C (98.6 °F) antes da determinação da IgM.[27] [28]</li> </ul>	confirma presença de crioaglutininas e crioglobulinas
<b>microglobulina beta-2 sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O alto nível está associado a doença mais avançada.</li> </ul>	>3 mg/L detectados em 62% dos casos
<b>viscosidade sérica relativa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medida na linha basal e subsequentemente, conforme clinicamente indicado. A hiperviscosidade sérica é a característica mais diferenciadora da MW, mas é observada em &lt;15% dos pacientes no diagnóstico.[22]</li> </ul>	viscosidade elevada
<b>biópsia da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medida na linha basal para avaliar o grau de comprometimento da medula óssea pelo tumor e, subsequentemente, conforme clinicamente indicada: por exemplo, para documentar a resposta à terapia.</li> <li>A citometria de fluxo e a imuno-histoquímica revelam o seguinte imunofenótipo para o linfoma linfoplasmacítico: CD5±, imunoglobulina de superfície (slgM) +/-intermediário, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD38+, CD27+, CD103-, CD138-, FMC7+.</li> <li>Em virtude da ambiguidade (±) do marcador CD5, deve-se tomar um cuidado especial para descartar tais entidades com CD5+, como LLC e linfoma de células do manto (LCM).[23] [24]</li> </ul>	infiltrado linfoplasmacítico monoclonal intertrabecular, variando de predominantemente linfocítico, linfoplasmacítico a plasmócitos evidentes

Exame	Resultado
<b>biópsia de linfonodos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testado na linha basal para diagnosticar qualquer envolvimento dos linfonodos pelo tumor e subsequentemente, conforme clinicamente indicado.</li> <li>• A citometria de fluxo e a imuno-histoquímica revelam o seguinte imunofenótipo para o linfoma linfoplasmacítico: CD5±, imunoglobulina de superfície (sIgM) +/-intermediário, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD38+, CD27+, CD103-, CD138-, FMC7+.</li> <li>• Em virtude da ambiguidade (±) do marcador CD5, deve-se tomar um cuidado especial para descartar tais entidades com CD5+, como LLC e linfoma de células do manto (LCM).<a href="#">[23]</a> <a href="#">[24]</a></li> </ul>	<b>infiltrado linfoplasmacítico monoclonal</b>
<b>TC de tórax, abdome e pelve</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feita na linha basal para investigar linfadenopatia e organomegalia secundária ao tumor. Repetida conforme clinicamente indicado, por exemplo, para documentar a resposta à terapia.</li> </ul>	<b>pode mostrar linfadenopatia</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18 fluordesoxiglucose (18F-FDG-PET)/TC do tórax, abdome e pelve</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser útil para melhor determinar a carga tumoral e a resposta à terapia.<a href="#">[29]</a></li> </ul>	<b>pode mostrar linfadenopatia, hepatoesplenomegalia</b>
<b>imunoglobulinas quantitativas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A densitometria é mais confiável que a nefelometria.<a href="#">[28]</a> A magnitude do nível de imunoglobulina M (IgM) sérica não é, em si, um critério para o diagnóstico da MW, e deve ser interpretada no contexto de outros achados clínicos e laboratoriais.</li> </ul>	<b>nível elevado de IgM em proporção com a carga tumoral</b>
<b>radiografia do esqueleto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ajudar a distinguir entre a MW e o mieloma múltiplo (um câncer dos plasmócitos semelhante).</li> </ul>	<b>em geral, não há comprometimento ósseo; doença óssea lítica é incomum na MW</b>
<b>biópsia do coxim gorduroso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indica a presença de amiloidose.</li> </ul>	<b>birrefringência verde positiva com coloração com vermelho Congo</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Mieloma múltiplo (MM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A dor óssea relacionada às lesões ósseas líticas é frequente no MM (as lesões ósseas geralmente estão ausentes na macroglobulinemia de Waldenström [MW]).</li> <li>• A síndrome da hiperviscosidade é incomum no MM (e comum na MW).</li> <li>• A esplenomegalia e a hepatomegalia são incomuns no MM (e comuns na MW).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia da medula óssea revela infiltrados de plasmócitos que são morfológicamente diferentes das células linfoplasmocitárias da MW.</li> <li>• As imagens da tomografia computadorizada (TC) frequentemente revelam lesões ósseas líticas, que geralmente estão ausentes na MW.</li> <li>• A citometria de fluxo e a imuno-histoquímica revelam marcadores de superfície das células tumorais específicos para mieloma múltiplo (CD5-, CD10-, CD20-, CD138+, slg-).</li> </ul>
<b>Linfoma de células B pouco agressivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há sinais ou sintomas específicos para diferenciar essa doença da MW.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia excisional de linfonodos revela uma aparência morfológica sugestiva de linfoma folicular (ou seja, folículos, pequenos linfócitos: centrócitos e centroblastos).</li> <li>• A biópsia da medula óssea revela infiltrados de pequenos linfócitos que são morfológicamente diferentes das células linfoplasmocitárias da MW.</li> <li>• A citometria de fluxo e a imuno-histoquímica revelam marcadores de superfície das células tumorais específicos para linfoma de células B de baixo grau (CD5-, CD10+, CD19+, CD20+, CD23-).</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Leucemia linfoide crônica (LLC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há sinais ou sintomas específicos para diferenciar essa doença da MW.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A eletroforese de proteínas séricas de alta resolução com imunofixação pode ou não revelar proteína monoclonal IgM.</li> <li>A citometria de fluxo e a imuno-histoquímica revelam marcadores de superfície das células tumorais específicos para LLC (CD5+, CD19+, CD20 dim, CD23+).</li> </ul>
<b>Linfoma de zona marginal (LZM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há sinais ou sintomas específicos para diferenciar essa doença da MW.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A eletroforese de proteínas séricas de alta resolução com imunofixação pode ou não revelar proteína monoclonal IgM.</li> <li>A citometria de fluxo e a imuno-histoquímica revelam marcadores de superfície das células tumorais específicos para LZM (CD5-, CD10-, CD20+, CD23-).</li> </ul>
<b>Linfoma folicular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há sintomas para diferenciar essa doença da MW.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia excisional de linfonodos revela uma aparência morfológica sugestiva de linfoma folicular (foliculos, pequenos linfócitos: centrócitos e centroblastos).</li> <li>A eletroforese de proteínas séricas de alta resolução com imunofixação apenas raramente revela proteína monoclonal IgM.</li> <li>A citometria de fluxo e a imuno-histoquímica revelam marcadores de superfície das células tumorais específicos para linfoma folicular (CD1-, CD10+, CD5-, CD20+, CD23-).</li> </ul>
<b>Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de sintomas relacionados à síndrome de hiperviscosidade, sem hepatomegalia, sem esplenomegalia, sem linfadenopatia, sem anorexia e sem fadiga.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os exames de sangue mostram hemograma completo normal, IgM sérica &lt;30 g/L.</li> <li>A biópsia da medula óssea revela &lt;10% de células linfoplasmocitárias.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Doença por crioaglutinininas primária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não existem sinais e sintomas relacionados a linfoma, como linfadenopatia e esplenomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As imagens não mostram evidências radiológicas de linfoma, como linfadenopatia ou esplenomegalia.</li> <li>Os exames de sangue mostram evidências de hemólise. Além disso, o teste de antiglobulina direto (TAD) é positivo para anti-C3d; o título de crioaglutinininas é 1:64 ou maior.</li> <li>Biópsia de medula óssea: nenhuma evidência de linfoma.[30]</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Mesmo com os tratamentos quimioterápicos disponíveis, a macroglobulinemia de Waldenström (MW) continua incurável. Consequentemente, os objetivos do tratamento são reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida.

O tratamento é reservado para pacientes sintomáticos; a vigilância ativa é usada nos pacientes assintomáticos. O tratamento para pacientes sintomáticos é individualizado com base nos sintomas, presença ou ausência de síndrome de hiperviscosidade e comorbidades. Como a MW geralmente é diagnosticada em idosos, comorbidades significativas não são incomuns e podem complicar o manejo da condição.

Os riscos e benefícios do tratamento versus vigilância ativa, bem como os riscos e benefícios dos tipos específicos de tratamento, precisam ser cuidadosamente discutidos com o paciente. Por exemplo, o tratamento com análogos de nucleosídeos ou clorambucila foi associado a um aumento na incidência de transformação de Richter para linfoma não Hodgkin de alto grau e aumento da incidência da síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda relacionada ao tratamento.[31] [32] Da mesma forma, o tratamento com bortezomibe foi associado a um aumento da incidência de neuropatia.[33] [34] [35]

### Critérios para o início do tratamento

Os pacientes assintomáticos devem ser observados, e o tratamento não deve ser iniciado com base somente nos níveis de imunoglobulina M (IgM). O Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinaemia (IV Encontro Internacional sobre a Macroglobulinemia de Waldenström) sugere que os pacientes com as seguintes características sejam considerados de risco elevado, e por isso são candidatos a terapia imediata:[36]

- Citopenias relacionadas à doença: hemoglobina de menos de 10 g/dL ou contagem plaquetária de menos de  $100 \times 10^9/L$  devido a infiltração na medula
- Adenopatia ou organomegalia maciça
- Hiperviscosidade sintomática
- Neuropatia periférica grave
- Amiloidose sistêmica
- Crioglobulinemia
- Doença por crioaglutininas
- Evidência de transformação da doença.

Pacientes com baixo risco com baixa beta-2 microglobulina e hemoglobina de pelo menos 12 g/dL podem apresentar evolução indolente com um longo período sem precisar de terapia, mesmo quando sua proteína monoclonal for superior a 30 g/L.

### Escolhas quimioterápicas

Existem diversos agentes quimioterápicos ativos contra a MW, incluindo agentes alquilantes (por exemplo, clorambucila), antimetabólitos (por exemplo, ciclofosfamida), inibidores de proteassomas (por exemplo, bortezomibe), anticorpos monoclonais (por exemplo, rituximabe) e análogos de nucleosídeos (por exemplo, fludarabina, cladribina). Tais agentes foram usados como monoterapia e em combinação.

O ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), é aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes com MW. Na Europa, o ibrutinibe é aprovado para uso de segundo linha em pacientes com

MW, ou uso de primeira linha em pacientes inadequados para quimioimunoterapia. Nos países fora dos Estados Unidos e da Europa, a aprovação para uso nessa afecção varia. Em um estudo retrospectivo de 63 pacientes que não apresentaram melhora com o tratamento prévio, a taxa de resposta global foi de 90.5%, sendo a taxa de resposta significativa de 73%.<sup>[9]</sup> Não houve respostas completas. As respostas foram rápidas, começando após 4 semanas. A sobrevida livre de progressão foi projetada em 69% em 2 anos. A sobrevida global a 2 anos foi de 95.2%. A maior taxa de resposta ao ibrutinibe está entre os pacientes com a mutação MYD88 L265P e o tipo selvagem CXCR4. Os pacientes no estudo com mutação CXCR4-WHIM foram menos responsivos ao ibrutinibe. A mutação CXCR4-WHIM parece conferir resistência ao ibrutinibe em pacientes com MW.<sup>[37]</sup>

Embora existam muitos agentes ativos, não há um padrão de cuidados para o tratamento da MW. O painel do Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinaemia (IV Encontro Internacional sobre a Macroglobulinemia de Waldenström) enfatizou a necessidade de ponderar as considerações individuais do paciente, como a presença de citopenias, a necessidade de um controle rápido da doença, idade e candidatura para terapia com transplante autólogo, ao se fazer a escolha de um tratamento de primeira linha. Pacientes jovens selecionados com uma boa função de órgãos na linha basal e com doença agressiva podem ser considerados para um transplante autólogo de medula óssea, preferencialmente em um ensaio clínico prospectivo, e esses pacientes devem minimizar ou evitar a exposição a agentes alquilantes e análogos de nucleosídeos, devido à possibilidade de danos às células-tronco causados por esses agentes.<sup>[36]</sup>

Geralmente, as terapias à base de rituximabe podem ser o tratamento inicial preferido para a maioria dos pacientes. Quando for necessário um controle rápido da doença, usar uma terapia à base de ciclofosfamida, como R-CHOP (rituximabe + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisolona), R-CP (rituximabe + ciclofosfamida), R-CVP (rituximabe + vincristina + ciclofosfamida) ou DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida) pode ser uma escolha apropriada. A ciclofosfamida pode ser usada em pacientes candidatos a transplante, pois não é tóxica para as células-tronco.

Em um estudo comparativo, foram observadas taxas de resposta semelhantes entre a R-CHOP, com uma taxa de resposta global (TRG) de 96% e remissão completa em 17%, a R-CVP (TRG 88%, RC 12%) e a R-CP (TRG 95%, RC 0%). No entanto, os 2 primeiros regimes resultaram em mais febres neutropênicas e neuropatias relacionada ao tratamento; logo, a R-CP pode ser a escolha preferida dentre os 3 regimes.<sup>[38]</sup>

Para os pacientes de risco elevado, o tratamento de primeira linha é a terapia combinada BDR: bortezomibe (administrado uma vez por semana), dexametasona (alta dose) e rituximabe (média de 7 ciclos). A terapia BDR proporcionou resultados rápidos (tempo mediano para resposta de 1.4 mês) e TRG de 96%, com remissão completa, ou quase completa, de 23%. As respostas foram duráveis, com 78% dos pacientes livres de progressão da doença aos 23 meses de acompanhamento.<sup>[39]</sup> Essa combinação pode representar uma boa escolha para pacientes com hiperviscosidade, nos quais é necessária uma rápida redução da paraproteína.

Para pacientes que são ou podem vir a ser candidatos a um transplante autólogo de medula óssea, as terapias primárias adequadas incluem R-CHOP, DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida) e RT (rituximabe + talidomida).

Para pacientes cuja principal indicação para o tratamento sejam citopenias (sobretudo trombocitopenia), a DRC ou RT, por terem mielotoxicidade inferior, podem ser preferíveis, mesmo para pacientes que não sejam candidatos à coleta de células-tronco. A combinação de rituximabe com um análogo de

nucleosídeos, com ou sem ciclofosfamida, também pode ser adequada, sobretudo se o paciente tiver características de doença avançada.

Por fim, determinados pacientes com doença de baixo risco podem ser candidatos adequados para rituximabe como agente único ou para clorambucila, devido às comorbidades associadas.

A presença de citopenias e baixos níveis de proteína monoclonal pode favorecer o rituximabe, ao passo que a lenta progressão e a idade avançada podem favorecer a clorambucila. No entanto, na ausência de ensaios clínicos randomizados, ainda não se determinou qual terapia de primeira linha é a ideal, e se uma taxa de resposta mais elevada associada à quimioimunoterapia combinada proporcionará, por fim, um aumento na sobrevida do paciente.

Resumindo, as recomendações do painel de consenso para as possíveis opções terapêuticas iniciais no diagnóstico incluem análogos de nucleosídeos associados a um agente alquilante; análogos de nucleosídeos associados ao rituximabe; análogos de nucleosídeos associados a um agente alquilante e rituximabe; terapia combinada à base de ciclofosfamida associada ao rituximabe; medicamentos imunomoduladores associados ao rituximabe; anticorpos monoclonais isolados; análogos de nucleosídeos isolados; e agentes alquilantes isolados.[36]

As recomendações do painel para o manejo de pacientes sintomáticos recém-diagnosticados de acordo com doenças específicas são as seguintes:[36]

#### Candidatos a transplante

- Citopenias:
  - DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)
  - Rituximabe + talidomida
- Alto teor de proteína M:
  - R-CHOP
  - DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)

#### Não candidatos a transplante

- Citopenias:
  - DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)
  - Rituximabe + talidomida
- Alto teor de proteína M:
  - Análogos de nucleosídeo + rituximabe
  - Análogos de nucleosídeo + rituximabe + ciclofosfamida

#### Paciente com comorbidades

- Baixa taxa de proteínas M e citopenias:
  - Rituximabe

- Idade avançada e progressão lenta:

- Clorambucila

## Resistência ao tratamento inicial ou recorrência

A terapia de resgate pode ser necessária em caso de recidiva após um período de remissão ou resistência à terapia inicial.

A escolha da terapia de resgate depende do tratamento inicial usado e de fatores como qualidade e duração da resposta, idade do paciente, tolerância da terapia inicial e se o paciente é candidato a ser considerado para um transplante de células-tronco em um ensaio clínico (pacientes mais jovens com boa função inicial de órgãos e doença agressiva).<sup>[36]</sup>

Se o tratamento inicial tiver sido bem tolerado, a reutilização do mesmo agente ou combinação, é razoável se o paciente atingir uma resposta não mantida com duração de pelo menos 12 meses; caso contrário recomenda-se um agente isolado ou combinação alternativos.<sup>[36]</sup> Para pacientes com períodos curtos de remissões ou resistência ao tratamento inicial, o tratamento de resgate pode incluir agentes de uma classe diferente, isoladamente ou em combinação. Nesse contexto, o regime RFC (rituximabe + fludarabina + ciclofosfamida) pode ser adequado, embora deva ser evitado em pacientes mais jovens e naqueles elegíveis para transplante autólogo de medula óssea, nos quais as células-tronco não foram previamente coletadas e armazenadas.<sup>[36]</sup> A terapia à base de bortezomibe também pode ser uma escolha adequada para a terapia de resgate. Dados evidenciando a atividade do alantuzumabe em pacientes previamente tratados sugerem que esse agente pode representar uma opção razoável.<sup>[40]</sup>

Os dados sobre a quimioterapia de alta dose e o transplante de células-tronco são limitados pela natureza incomum da MW e a idade avançada (>65 anos) da maioria dos pacientes com esse distúrbio. Os estudos sobre o transplante autólogo de medula óssea relataram uma taxa de morte relacionada ao tratamento de cerca de 8%, e uma taxa de sobrevida global de 5 anos em torno de 60%.<sup>[41]</sup> O transplante alogênico de células-tronco foi associado a uma mortalidade ainda maior, de cerca de 27%, com uma taxa de sobrevida de 5 anos em torno de 60%.<sup>[42]</sup> Considerando a evolução relativamente longa da doença para pacientes tratados com quimioterapia convencional e a elevada mortalidade relacionada ao transplante, o transplante alogênico de células-tronco não é recomendado nesse momento fora de um ensaio clínico.<sup>[36]</sup> Pacientes jovens selecionados com boa função de órgãos na linha basal e com doença agressiva podem ser considerados para transplante autólogo de medula óssea (TAMO), preferencialmente dentro de um ensaio clínico prospectivo.<sup>[36]</sup>

O TAMO não é recomendado para pacientes com doença quimiorresistente ou para aqueles que receberam >3 linhas de quimioterapia. Os fatores preditivos adversos para o TAMO foram sexo masculino (risco relativo [RR] de 2.0), pelo menos 3 terapias anteriores (RR de 3.1), idade >50 anos (RR de 1.9) e doença refratária no TAMO (RR de 3.1). Logo, o TAMO oferece mais benefícios para pacientes mais jovens (50 anos ou mais jovens) com MW quimiossensível.<sup>[43]</sup>

## Plasmaférese

A plasmaférese deve preceder ou ser usada junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes como rituximabe, que podem causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).<sup>[36]</sup>



## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
assintomático		
	1a	observação
sintomático: candidato a transplante		
■ quadro dominado por citopenia	1a	DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)
	adjunto	plasmaférese
	1a	RT (rituximabe + talidomida)
	adjunto	plasmaférese
	1a	ibrutinibe
	adjunto	plasmaférese
■ quadro dominado por alto teor de proteína M	1a	terapia à base de ciclofosfamida (R-CP [rituximabe + ciclofosfamida] ou R-CHOP [rituximabe + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisolona] ou R-CVP [rituximabe + vincristina + ciclofosfamida])
	adjunto	plasmaférese
	1a	DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)
	adjunto	plasmaférese
	1a	ibrutinibe
	adjunto	plasmaférese
sintomático: não candidato a transplante sem comorbidades significativas		
■ quadro dominado por citopenia	1a	DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)
	adjunto	plasmaférese
	1a	RT (rituximabe + talidomida)
	adjunto	plasmaférese
	1a	ibrutinibe

Agudo		( resumo )
■ quadro dominado por alto teor de proteína M	adjunto	plasmaférese
	1a	análogo de nucleosídeos + rituximabe ± ciclofosfamida
	adjunto	plasmaférese
	1a	ibrutinibe
	adjunto	plasmaférese
	2a	bortezomibe + dexametasona + rituximabe
sintomático: não candidato a transplante com comorbidades significativas		
	1a	rituximabe ou clorambucila
	adjunto	plasmaférese
	1a	ibrutinibe
	adjunto	plasmaférese

Em curso		( resumo )
resistência à terapia inicial ou recidiva dentro de 12 meses		
	1a	terapia combinada ou agente único alternado
	adjunto	plasmaférese
	2a	transplante autólogo ou alogênico de células-tronco
recidiva de 12 meses ou mais		
	1a	reutilização da terapia inicial
	adjunto	plasmaférese

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### assintomático

1a

#### observação

» Os pacientes assintomáticos com beta-2 microglobulina baixa (<3 g/dL) e um nível de hemoglobina de >120 g/L (>12 g/dL) podem apresentar evolução indolente e não precisar de terapia por um longo período, mesmo quando sua proteína monoclonal for >30 g/L.[36] Dessa forma, a identificação de pacientes assintomáticos é importante, e a observação estrita (ou seja, em intervalos de alguns meses), em vez de terapia, é adequada para esses pacientes.[21]

#### sintomático: candidato a transplante

##### ■ quadro dominado por citopenia

1a

#### DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)

##### Opções primárias

» dexametasona

-e-

» rituximabe

-e-

» ciclofosfamida

» Pacientes jovens selecionados com boa função de órgãos na linha basal e com doença agressiva podem ser considerados para transplante autólogo de medula óssea, preferencialmente em um ensaio clínico prospectivo. Esses pacientes devem minimizar ou evitar exposição a agentes alquilantes (por exemplo, clorambucila) e análogos de nucleosídeos (por exemplo, fludarabina, cladribina), devido à possibilidade de danos às células-tronco por esses agentes.[36]

» A combinação de DRC foi desenvolvida em 2002 com base em dados mostrando a atividade clínica de cada um dos componentes, em dados que mostraram curas induzidas por DRC no modelo de xenotransplante para macroglobulinemia de Waldenström (MW) da Wayne State University e em uma resposta parcial de um paciente com MW resistente.[44]

## Agudo

## adjunto

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

## 1a

**RT (rituximabe + talidomida)****Opções primárias**

» rituximabe

-e-

» talidomida

» Pacientes jovens selecionados com boa função de órgãos na linha basal e com doença agressiva podem ser considerados para transplante autólogo de medula óssea, preferencialmente em um ensaio clínico prospectivo. Esses pacientes devem minimizar ou evitar exposição a agentes alquilantes (por exemplo, clorambucila) e análogos de nucleosídeos (por exemplo, fludarabina, cladribina), devido à possibilidade de danos às células-tronco por esses agentes.[36]

» Rituximabe e talidomida podem ser usados como terapia de primeira linha equivalente.

» A talidomida aumenta a citotoxicidade mediada por células, dependente de anticorpos e mediada por rituximabe, mas também pode causar neuropatia periférica (que pode exigir redução ou interrupção da administração, após a qual a neuropatia geralmente melhora).[45]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

## adjunto

**plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese

## Agudo

deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

### 1a ibrutinibe

#### Opções primárias

» **ibrutinibe**: 420 mg por via oral uma vez ao dia

» O ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), é aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes com MW. Na Europa, o ibrutinibe é aprovado para uso de segunda linha em pacientes com MW, ou uso de primeira linha em pacientes inadequados para quimioimunoterapia. Nos países fora dos Estados Unidos e da Europa, a aprovação para uso nessa afecção vai variar.

» Em um estudo retrospectivo de 63 pacientes que não apresentaram melhora com o tratamento prévio, a taxa de resposta global foi de 90.5%, sendo a taxa de resposta significativa de 73%.[9] Não houve respostas completas. As respostas foram rápidas, começando após 4 semanas. A sobrevida livre de progressão foi projetada em 69% em 2 anos. A sobrevida global a 2 anos foi de 95.2%. A maior taxa de resposta ao ibrutinibe está entre os pacientes com a mutação MYD88 L265P e o tipo selvagem CXCR4. Os pacientes no estudo com mutação CXCR4-WHIM foram menos responsivos ao ibrutinibe. A mutação CXCR4-WHIM parece conferir resistência ao ibrutinibe em pacientes com MW.[37]

### adjunto plasmaférese

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

### ■ quadro dominado por alto teor de proteína M

### 1a terapia à base de ciclofosfamida (R-CP [rituximabe + ciclofosfamida] ou R-CHOP [rituximabe + ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina +

## Agudo

**prednisolona] ou R-CVP [rituximabe + vincristina + ciclofosfamida])**

### Opções primárias

#### R-CP

» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida

### Opções secundárias

#### R-CHOP

» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» doxorrubicina  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona

#### OU

**rituximabe em combinação com a ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (R-CVP)**

» rituximabe  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» ciclofosfamida

» Pacientes jovens selecionados com boa função de órgãos na linha basal e com doença agressiva podem ser considerados para transplante autólogo de medula óssea, preferencialmente em um ensaio clínico prospectivo. Esses pacientes devem minimizar ou evitar exposição a agentes alquilantes (por exemplo, clorambucila) e análogos de nucleosídeos (por exemplo, fludarabina, cladribina), devido à possibilidade de danos às células-tronco por esses agentes.[36]

» Quando for necessário um controle rápido da doença em decorrência de linfadenopatia ou esplenomegalia maciças, ou crioglobulinemia, uma escolha apropriada pode ser uma terapia à base de ciclofosfamida, como R-CP, R-CHOP ou R-CVP. Esses 3 regimes possuem taxas de resposta semelhantes, mas o R-CP resulta em uma menor incidência de febres neutropênicas e neuropatias relacionadas ao tratamento, e por isso pode ser a escolha preferida.[38]



## Agudo

### adjunto

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### plasmaférese

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

### 1a

### DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)

#### Opções primárias

» dexametasona

-e-

» rituximabe

-e-

» ciclofosfamida

» Pacientes jovens selecionados com boa função de órgãos na linha basal e com doença agressiva podem ser considerados para transplante autólogo de medula óssea, preferencialmente em um ensaio clínico prospectivo. Esses pacientes devem minimizar ou evitar exposição a agentes alquilantes (por exemplo, clorambucila) e análogos de nucleosídeos (por exemplo, fludarabina, cladribina), devido à possibilidade de danos às células-tronco por esses agentes.[36]

» A combinação de DRC pode ser usada como terapia de primeira linha equivalente. A taxa de resposta parece maior que a observada com o rituximabe como agente único, embora, como acontece com o rituximabe como agente único, o tempo de resposta após a DRC seja lento. Assim, para pacientes que requerem um controle rápido da doença, as combinações de rituximabe com análogos de nucleosídeos ou com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) podem ser mais apropriadas.[44]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### adjunto

### plasmaférese

## Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

### 1a ibrutinibe

#### Opções primárias

» **ibrutinibe**: 420 mg por via oral uma vez ao dia

» O ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), é aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes com MW. Na Europa, o ibrutinibe é aprovado para uso de segunda linha em pacientes com MW, ou uso de primeira linha em pacientes inadequados para quimioimunoterapia. Nos países fora dos Estados Unidos e da Europa, a aprovação para uso nessa afecção vai variar.

» Em um estudo retrospectivo de 63 pacientes que não apresentaram melhora com o tratamento prévio, a taxa de resposta global foi de 90.5%, sendo a taxa de resposta significativa de 73%.[9] Não houve respostas completas. As respostas foram rápidas, começando após 4 semanas. A sobrevida livre de progressão foi projetada em 69% em 2 anos. A sobrevida global a 2 anos foi de 95.2%. A maior taxa de resposta ao ibrutinibe está entre os pacientes com a mutação MYD88 L265P e o tipo selvagem CXCR4. Os pacientes no estudo com mutação CXCR4-WHIM foram menos responsivos ao ibrutinibe. A mutação CXCR4-WHIM parece conferir resistência ao ibrutinibe em pacientes com MW.[37]

### adjunto plasmaférese

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a

## Agudo

viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

**sintomático: não candidato a transplante sem comorbidades significativas**

■ **quadro dominado por citopenia**

**1a DRC (dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida)**

### Opções primárias

» dexametasona

-e-

» rituximabe

-e-

» ciclofosfamida

» A combinação de DRC foi desenvolvida em 2002 com base em dados mostrando a atividade clínica de cada um dos componentes, em dados que mostraram curas induzidas por DRC no modelo de xenoinxerto para MW da Wayne State University e em uma resposta parcial de um paciente com MW resistente.[44]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**adjunto plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

**1a RT (rituximabe + talidomida)**

### Opções primárias

» rituximabe

-e-

» talidomida

» Pode ser usado como um terapia de primeira linha equivalente.

» A talidomida aumenta a citotoxicidade mediada por células, dependente de anticorpos e mediada por rituximabe, mas também pode causar neuropatia periférica (que pode exigir

## Agudo

redução ou interrupção da administração, após a qual a neuropatia geralmente melhora).[45]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### adjunto **plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

### 1a **ibrutinibe**

#### Opções primárias

» **ibrutinibe**: 420 mg por via oral uma vez ao dia

» O ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), é aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes com MW. Na Europa, o ibrutinibe é aprovado para uso de segunda linha em pacientes com MW, ou uso de primeira linha em pacientes inadequados para quimioimunoterapia. Nos países fora dos Estados Unidos e da Europa, a aprovação para uso nessa afecção vai variar.

» Em um estudo retrospectivo de 63 pacientes que não apresentaram melhora com o tratamento prévio, a taxa de resposta global foi de 90.5%, sendo a taxa de resposta significativa de 73%.[9] Não houve respostas completas. As respostas foram rápidas, começando após 4 semanas. A sobrevida livre de progressão foi projetada em 69% em 2 anos. A sobrevida global a 2 anos foi de 95.2%. A maior taxa de resposta ao ibrutinibe está entre os pacientes com a mutação MYD88 L265P e o tipo selvagem CXCR4. Os pacientes no estudo com mutação CXCR4-WHIM foram menos responsivos ao ibrutinibe. A mutação CXCR4-WHIM parece conferir resistência ao ibrutinibe em pacientes com MW.[37]

### adjunto **plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Agudo

■ quadro dominado por alto teor de proteína M

1a

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

**análogo de nucleosídeos + rituximabe ± ciclofosfamida**

#### Opções primárias

» cladribina  
-e-  
» rituximabe

OU

» fludarabina  
-e-  
» rituximabe

OU

» cladribina  
-e-  
» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida

OU

» fludarabina  
-e-  
» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida

» Diversos ensaios clínicos mostraram que as combinações de rituximabe com um análogo de nucleosídeos (por exemplo, fludarabina, cladribina), com ou sem ciclofosfamida, apresentam atividade contra a MW.[46] Tais combinações podem ser especialmente adequadas se o paciente tiver características de doença avançada.[36]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto

**plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Agudo

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

1a

**ibrutinibe****Opções primárias**

» **ibrutinibe**: 420 mg por via oral uma vez ao dia

» O ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), é aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes com MW. Na Europa, o ibrutinibe é aprovado para uso de segunda linha em pacientes com MW, ou uso de primeira linha em pacientes inadequados para quimioimunoterapia. Nos países fora dos Estados Unidos e da Europa, a aprovação para uso nessa afecção vai variar.

» Em um estudo retrospectivo de 63 pacientes que não apresentaram melhora com o tratamento prévio, a taxa de resposta global foi de 90.5%, sendo a taxa de resposta significativa de 73%.[9] Não houve respostas completas. As respostas foram rápidas, começando após 4 semanas. A sobrevida livre de progressão foi projetada em 69% em 2 anos. A sobrevida global a 2 anos foi de 95.2%. A maior taxa de resposta ao ibrutinibe está entre os pacientes com a mutação MYD88 L265P e o tipo selvagem CXCR4. Os pacientes no estudo com mutação CXCR4-WHIM foram menos responsivos ao ibrutinibe. A mutação CXCR4-WHIM parece conferir resistência ao ibrutinibe em pacientes com MW.[37]

adjunto

**plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

2a

**bortezomibe + dexametasona + rituximabe**



## Agudo

## Opções primárias

- » bortezomibe
- e-
- » dexametasona
- e-
- » rituximabe

» Os primeiros relatos para a combinação de bortezomibe, dexametasona e rituximabe são encorajadores, e podem representar uma escolha ideal para pacientes com hiperviscosidade, nos quais é necessária uma rápida redução da paraproteína.[36]

» É importante estar ciente da possível discordância do nível de IgM sérica e da resposta clínica ao bortezomibe; deve-se considerar uma biópsia da medula óssea (e/ou tomografia computadorizada [TC], caso o paciente tenha adenopatia/esplenomegalia na linha basal) a fim de esclarecer a resposta em circunstâncias nas quais o quadro clínico subjacente do paciente ainda não esteja claro. Os dados indicam que o bortezomibe e as combinações à base de bortezomibe são ativos na MW, e devem ser fortemente considerados para pacientes que experienciaram uma falha no tratamento com agentes alquilantes, análogos de nucleosídeos e rituximabe.[36]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

## adjunto

## plasmaférese

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

**sintomático: não candidato a transplante com comorbidades significativas**

1a

rituximabe ou clorambucila

## Opções primárias

- » rituximabe

## Agudo

OU

» clorambucila

» Pacientes selecionados com doença de baixo risco podem ser candidatos adequados para rituximabe como agente único ou para clorambucila, devido às comorbidades associadas. A presença de citopenias e baixos níveis de proteína monoclonal pode favorecer o rituximabe, ao passo que a lenta progressão e a idade avançada podem favorecer a clorambucila.[36]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto **plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

1a **ibrutinibe****Opções primárias**

» **ibrutinibe**: 420 mg por via oral uma vez ao dia

» O ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), é aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes com MW. Na Europa, o ibrutinibe é aprovado para uso de segunda linha em pacientes com MW, ou uso de primeira linha em pacientes inadequados para quimioimunoterapia. Nos países fora dos Estados Unidos e da Europa, a aprovação para uso nessa afecção vai variar.

» Em um estudo retrospectivo de 63 pacientes que não apresentaram melhora com o tratamento prévio, a taxa de resposta global foi de 90.5%, sendo a taxa de resposta significativa de 73%.[9] Não houve respostas completas. As respostas foram rápidas, começando após 4 semanas. A sobrevida livre de progressão foi projetada em 69% em 2 anos. A sobrevida global a 2 anos foi de 95.2%. A maior taxa de resposta ao ibrutinibe está entre os pacientes

## Agudo

com a mutação MYD88 L265P e o tipo selvagem CXCR4. Os pacientes no estudo com mutação CXCR4-WHIM foram menos responsivos ao ibrutinibe. A mutação CXCR4-WHIM parece conferir resistência ao ibrutinibe em pacientes com MW.[37]

### adjunto **plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

## Em curso

**resistência à terapia inicial ou recidiva dentro de 12 meses**

### 1a **terapia combinada ou agente único alternado**

#### Opções primárias

» rituximabe  
-e-  
» fludarabina  
-e-  
» ciclofosfamida

#### OU

» ibrutinibe

#### Opções secundárias

» bortezomibe

#### Opções terciárias

» alentuzumabe

» O regime RFC (rituximabe + fludarabina + ciclofosfamida) pode ser adequado, embora deva ser evitado em pacientes mais jovens e pacientes elegíveis para transplante autólogo de medula óssea (TAMO), nos quais as células-tronco não foram previamente coletadas e armazenadas.

## Em curso

» O ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), é aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes com MW. Na Europa, o ibrutinibe é aprovado para uso de segundo linha em pacientes com MW, ou uso de primeira linha em pacientes inadequados para quimioimunoterapia. Nos países fora dos Estados Unidos e da Europa, a aprovação para uso nessa afecção varia. Em um estudo retrospectivo de 63 pacientes que não apresentaram melhora com o tratamento prévio, a taxa de resposta global foi de 90.5%, sendo a taxa de resposta significativa de 73%.<sup>[9]</sup> Não houve respostas completas. As respostas foram rápidas, começando após 4 semanas. A sobrevida livre de progressão foi projetada em 69% em 2 anos. A sobrevida global a 2 anos foi de 95.2%. A maior taxa de resposta ao ibrutinibe está entre os pacientes com a mutação MYD88 L265P e o tipo selvagem CXCR4. Os pacientes no estudo com mutação CXCR4-WHIM foram menos responsivos ao ibrutinibe. A mutação CXCR4-WHIM parece conferir resistência ao ibrutinibe em pacientes com MW.<sup>[37]</sup>

» A terapia à base de bortezomibe também pode ser uma opção secundária adequada para a terapia de resgate. Dados evidenciando a atividade do alantuzumabe em pacientes previamente tratados sugerem que esse agente pode representar uma terceira opção razoável.<sup>[36] [40]</sup>

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**adjunto plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).<sup>[36]</sup>

**2a transplante autólogo ou alogênico de células-tronco**

» Embora o transplante autólogo de células-tronco (TAMO) possa ser considerado para um determinado subgrupo de pacientes com doença refratária/recidivante e a mortalidade

## Em curso

seja baixa, essa abordagem continua sendo investigacional na MW.[47] O transplante alogênico mieloablativo de células-tronco completo está associado a mortalidade e morbidade elevadas na MW.[48] O transplante de células-tronco (TCT) de intensidade reduzida ou não mieloablativo continua sendo investigacional.[49]

» O lugar da terapia de alta dose com TCT autólogo ou TCT alogênico requer investigação adicional no contexto de ensaios clínicos prospectivos, que devem focar sobretudo pacientes com doença de risco elevado ou, individualmente, em pacientes jovens selecionados com doença agressiva de risco elevado.

## recidiva de 12 meses ou mais

## 1a reutilização da terapia inicial

» Se o agente inicial, isolado ou combinação, tiver sido inicialmente bem tolerado, sua reutilização é razoável se o paciente atingir uma resposta não mantida com duração de pelo menos 12 meses; caso contrário, recomenda-se um agente isolado ou combinação alternativos.[36]

## adjunto plasmaférese

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Usada antes ou junto com a quimioterapia para o tratamento da síndrome de hiperviscosidade. Além disso, a plasmaférese deve ser usada antes de agentes (como rituximabe) que possam causar elevação temporária da IgM (exacerbação tumoral) em pacientes com IgM >50 g/L, ou nos quais a viscosidade sérica for >3.5 centipoises (uma unidade de viscosidade dinâmica).[36]

## Novidades

### Carfilzomibe

Um inibidor do proteossoma de segunda geração pode ser efetivo e causar menos neuropatia. No ensaio de fase II de carfilzomibe, rituximabe e dexametasona (CaRD) de 31 pacientes com MW que não tiveram tratamento prévio com bortezomibe, a taxa de resposta global foi de 87% e a incidência de neuropatia periférica foi de apenas 3% (detectada em 1 paciente).[\[50\]](#)

### Bortezomibe em combinação com rituximabe

Um estudo terapêutico de fase II em andamento, no qual o bortezomibe é administrado em combinação com o rituximabe para pacientes com macroglobulinemia de Waldenström (MW) sintomática tratados previamente de forma intensa. No acompanhamento mediano de 10 meses, a taxa de resposta global para 35 pacientes tratados foi de 54% (6% de resposta completa, 48% de resposta parcial).[\[51\]](#) Um ensaio terapêutico usando bortezomibe em combinação com rituximabe e dexametasona como tratamento de primeira linha em 23 pacientes sintomáticos com MW atingiu uma taxa de resposta global de 96%. Os investigadores atingiram uma resposta completa ou quase completa de 22%, e 78% dos pacientes não tiveram progressão da doença após um acompanhamento mediano de 22.8 meses.[\[39\]](#) Uma análise retrospectiva de 182 pacientes com MW tratados com regimes contendo bortezomibe revelou taxas de resposta semelhantes a esquemas terapêuticos padrão de primeira linha contendo fludarabina e ciclofosfamida. No contexto de uma recidiva, os regimes contendo bortezomibe parecem ter produzido taxas de resposta superiores às dos regimes que não continham bortezomibe.[\[52\]](#)

### NPI-0052

Um novo e potente inibidor oral de proteossoma: o mecanismo de ação é diferente do bortezomibe.[\[53\]](#)

### Manutenção com rituximabe

Demonstrou-se uma melhora na sobrevida livre de progressão em pacientes que nunca foram tratados com rituximabe e que começaram a receber terapia de manutenção com rituximabe após responderem a um regime contendo rituximabe.[\[54\]](#)

### Everolimo

Inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) usado para o tratamento do carcinoma de células renais está na fase II de estudos clínicos em pacientes com MW recidivante e/ou refratária. Após um acompanhamento mediano de 8 meses de 18 pacientes, a taxa de resposta parcial foi de 44%.[\[51\]](#) Em um estudo de 60 pacientes com MW recidivante/refratária, a taxa de resposta parcial foi de 50%.[\[55\]](#) A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 21 meses.

### Perifosina

Um novo inibidor da Akt alquilfosfolípida em fase II de estudos clínicos em pacientes com MW recidivante e/ou refratária. Em 36 pacientes, foi relatada uma resposta global de 35%.[\[51\]](#) [\[56\]](#)

### Bendamustina

Um agente alquilante que foi investigado para o tratamento da MW usado em combinação com o rituximabe.[\[57\]](#) [\[58\]](#)

### Panobinostate

Inibidor da histona desacetilase (HDAC) que produziu uma resposta parcial de 17% em 35 pacientes com MW recidivante/refratária.[\[59\]](#)

## Ofatumumabe

Um anticorpo monoclonal totalmente humano contra CD-20, que funciona de forma diferente do rituximabe. O ofatumumabe demonstrou 32% de taxa de resposta global em 37 pacientes com MW (28 pacientes com doença recidivante/refratária).[60]

## Idelalisibe

Esse novo inibidor delta da fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K) demonstrou uma taxa de resposta de 80% em um subconjunto de pacientes com MW refratária para rituximabe e agentes alquilantes em um estudo clínico de fase II.[61] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos com idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos, e a FDA está atualmente revisando os achados.[62] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency (EMA) também fez uma recomendação provisória aos médicos para garantir que o medicamento continue a ser usado da forma mais segura possível enquanto os achados estão sendo revisados, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar as contagens de leucócitos. Eles também recomendam que o idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecção generalizada ou pacientes anteriormente não tratados com LLC e deleção 17p ou mutação TP53.[63]

## Pentostatina em combinação com ciclofosfamida e rituximabe

Em um estudo clínico multicêntrico de fase II com 25 pacientes com MW, essa combinação foi usada como tratamento de primeira linha.[64] A taxa de sobrevida livre de progressão de 2 anos foi de 83.6%; ela aumentou para 91.7% em 13 pacientes com subsequente manutenção com rituximabe. A sobrevida global de 2 anos foi de 100%.

## Acalabrutinibe

Um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK) por via oral que se mostrou eficaz em um ensaio de fase I/II para pacientes com MW e intolerância ao ibrutinibe.[65] O acalabrutinibe demonstrou uma taxa de resposta global de 76% em 29 pacientes inscritos no estudo que tinham doença mensurável ou linfocitose ao início do estudo.



## Recomendações

### Monitoramento

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é uma doença crônica que requer acompanhamento para a vida toda. A frequência do acompanhamento é variável e depende de diversos fatores, como a presença de sintomas, a extensão da doença, o tipo e a frequência da quimioterapia. Os pacientes assintomáticos que não estejam recebendo terapia devem ser acompanhados a cada 3 a 6 meses. Os pacientes sintomáticos e/ou aqueles que estejam sendo submetidos a quimioterapia ativa podem precisar de visitas mais frequentes dependendo do tipo de tratamento e das comorbidades. Os testes típicos que monitoram a doença incluem a medição das imunoglobulinas quantitativas e da proteína IgM monoclonal pelo menos a cada 3 meses, ou conforme clinicamente indicado. Hemograma completo com diferencial, contagem plaquetária, ureia, creatinina e cálcio são monitorados conforme clinicamente indicado. Pode-se realizar estudos adicionais, como tomografia computadorizada (TC) ou aspirado da medula óssea, conforme clinicamente indicado. Existem diretrizes disponíveis na International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation. [IWMF]

### Instruções ao paciente

A MW é um distúrbio crônico complexo cujo manejo é altamente individualizado. Os pacientes precisam ser orientados sobre os sintomas da síndrome de hiperviscosidade e os efeitos adversos dos tratamentos, que são altamente variáveis dependendo do tipo de quimioterapia, e devem ser incentivados a seguir as recomendações e instruções especificamente criadas para eles.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>neuropatia relacionada à paraproteína IgM</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Geralmente, está associada à paraproteína IgM, e pode ser uma das manifestações clínicas da MW.</p> <p>A interação da IgM com a glicoproteína associada à mielina (GAM) foi implicada na patogênese da neuropatia relacionada à paraproteína.[70]</p> <p>Foram utilizados corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, plasmaférese, agentes alquilantes e análogos de nucleosídeos para melhorar os sintomas da neuropatia periférica mediada pela IgM, com resultados mistos.[71] [72]</p>		
<b>síndrome de hiperviscosidade</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A hiperviscosidade sérica é o aspecto mais característico da macroglobulinemia de Waldenström (MW), mas é observada em menos de 15% dos pacientes no diagnóstico.[22]</p> <p>As manifestações clínicas incluem púrpura, sangramento pelo nariz e gengivas, retinopatia e sintomas neurológicos. O tratamento é feito com plasmaférese e quimioterapia para a MW subjacente.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>síndrome de Bing-Neel</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A hiperviscosidade de longa duração altera a permeabilidade vascular e causa infiltração maligna perivascular, provocando cefaleia, vertigem, comprometimento da audição, ataxia, nistagmo, diplopia e, por fim, coma.[22]</p> <p>A síndrome não inclui a manifestação neurológica da síndrome de hiperviscosidade. Os danos ao sistema nervoso central (SNC) podem envolver a meninge (meningite), causar danos corticais e ocasionar comprometimento craniano e da medula espinhal. Pode ocorrer deterioração neurológica rápida. O diagnóstico é clínico com o suporte de exames e imagens do SNC.</p> <p>Não existe um padrão de tratamento, e os tratamentos usados dependem da situação clínica e dos locais de comprometimento do SNC. Foram testadas quimioterapia, radiação, quimioterapia intratecal e corticosteroides.</p>		
<b>doença por crioaglutininas (secundária) relacionada à anemia hemolítica autoimune</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Pode haver evidências radiológicas de linfoma, como linfadenopatia ou esplenomegalia. Há evidências de hemólise. Além disso, o teste de antiglobulina direta (TAD) é positivo para anti-C3d; o título de crioaglutininas é 1:64 ou maior. Existe a presença de imunoglobulina M (IgM) monoclonal. Existem evidências de linfoma na biópsia da medula óssea. A abordagem terapêutica é tratar a MW subjacente. O rituximabe mostrou ser eficaz nesse sentido.[68]</p>		
<b>transformação de Richter para linfoma não Hodgkin agressivo de alto grau, como linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Por ser um linfoma de células B de baixo grau, a MW está propensa à transformação de Richter. Relatou-se um aumento da incidência da transformação de Richter em pacientes com MW tratados com análogos de nucleosídeos, como a fludarabina isolada ou combinada com outros agentes. Em um estudo retrospectivo de 439 pacientes com MW, 193 pacientes tratados com análogos de nucleosídeos foram comparados com 136 pacientes que não foram tratados com análogos de nucleosídeos e 110 pacientes que não receberam quimioterapia. Nove pacientes (4.7%) desenvolveram transformação de Richter no grupo tratado com análogos de nucleosídeos versus 1 paciente (0.4%) no grupo não tratado com análogos de nucleosídeos (<math>P &lt; 0.01</math>) após 5 anos de acompanhamento. Não ocorreu nenhuma transformação nos 110 pacientes não tratados. Além disso, 1 paciente desenvolveu linfoma de Hodgkin no grupo tratado com análogos de nucleosídeos.[31]</p> <p>Os pacientes com transformação de Richter para linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) podem ser tratados com R-CHOP (rituximabe + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisolona).</p>		
<b>síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda relacionada ao tratamento</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Um estudo retrospectivo relatou incidência mais elevada de síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda relacionada ao tratamento (1.6%) em pacientes com MW tratados com análogos de nucleosídeos versus 0% em pacientes tratados com outros medicamentos que não os análogos de nucleosídeos, e 0% em grupos não tratados.[31]</p> <p>Em um teste de clorambucila oral diária versus intermitente, 4 de 46 pacientes (9%) no grupo da clorambucila intermitente desenvolveram leucemia aguda ou síndrome mielodisplásica.[32]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>neuropatia debilitante relacionada ao tratamento</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Relatou-se uma piora e/ou neuropatia debilitante após o tratamento com bortezomibe em 32% a 74% dos pacientes. Em até 70% dos casos, a neuropatia foi reversível após a interrupção do tratamento.[33] [34] [35]</p> <p>No entanto, em alguns casos, a melhora foi lenta, sendo necessários mais de 20 meses para a recuperação.[69]</p>		

## Prognóstico

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é uma doença crônica incurável. A duração mediana da sobrevida em pacientes sintomáticos é de cerca de 55 meses.[27] Devido à idade avançada de apresentação da MW, 50% dos pacientes sucumbem a causas não relacionadas à MW.[22] A sobrevida depende de muitos fatores relacionados à carga da doença, à idade do paciente e às comorbidades. Para quantificar tais fatores, foi desenvolvido o International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinaemia (IPSSWM, Sistema Internacional de Classificação de Prognóstico para a Macroglobulinemia de Waldenström).[66] De acordo com o IPSSWM, são fatores prognósticos adversos os seguintes:

- >65 anos de idade
- Nível de hemoglobina inferior ou igual a 115 g/L ( $\leq 11.5$  g/dL)
- Contagem plaquetária inferior ou igual a  $100 \times 10^9/L$
- Beta-2-microglobulina  $>3$  mg/L
- Imunoglobulina M (IgM) monoclonal sérica  $>70$  g/L.

Especificamente, foram reportadas taxas de sobrevida de 5 anos de 87% para pacientes de baixo risco, 68% para pacientes de risco intermediário e 36% para pacientes de risco elevado.[66] Esses grupos são definidos da seguinte forma:[36]

- Baixo risco: presença de 1 ou nenhuma característica adversa e idade de 65 anos ou menos
- Risco intermediário:  $>65$  anos de idade ou presença de 2 características adversas
- Alto risco: presença de  $>2$  características adversas.

Além disso, o aumento do nível de lactato desidrogenase (LDH) sérica pode manifestar um desfecho pior.[67] Ainda não se sabe se as novas modalidades de tratamento (como anticorpos monoclonais e inibidores de proteassomas, usados como monoterapias ou em combinação) irão alterar de forma significativa a perspectiva do prognóstico.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2014

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Care Network

**Última publicação em:**  
2016

#### Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines

**Publicado por:** Mayo Foundation for Medical Education and Research (Mayo Clinic)

**Última publicação em:**  
2010

## Diretrizes de tratamento

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Care Network

**Última publicação em:**  
2016

#### Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines

**Publicado por:** Mayo Foundation for Medical Education and Research (Mayo Clinic)

**Última publicação em:**  
2010

#### Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2009

## Recursos online

1. [National Cancer Institute: surveillance, epidemiology and end results \(SEER\) \(external link\)](#)
2. [IWMF \(external link\)](#)

## Artigos principais

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346:564-569. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- McMaster ML. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30:146-152. [Resumo](#)
- Gertz MA, Merlini G, Treon SP. Amyloidosis and Waldenström's macroglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:257-282. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:120-126. [Resumo](#)

## Referências

- Cesana C, Miqueleiz S, Bernuzzi P, et al. Smouldering Waldenstrom's macroglobulinemia: factors predicting evolution to symptomatic disease. *Semin Oncol*. 2003;30:231-235. [Resumo](#)
- Merlini G. Waldenstrom's macroglobulinemia - clinical manifestations and prognosis. In: Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL, eds. *Hematology*. Washington, DC: American Society of Hematology; 1999:358-369.
- Johnson SA, Birchall J, Luckie C, et al; Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2006;132:683-697. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Groves FD, Travis LB, Devesa SS, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988-1994. *Cancer*. 1998;82:1078-1081. [Resumo](#)
- Herrinton LJ, Weiss NS. Incidence of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood*. 1993;82:3148-3150. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Phekoo KJ, Jack RH, Davies E, et al. The incidence and survival of Waldenstrom's macroglobulinaemia in South East England. *Leuk Res*. 2008;32:55-59. [Resumo](#)
- Kristinsson SY, Koshiol J, Goldin LR, et al. Genetics- and immune-related factors in the pathogenesis of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:23-26. [Resumo](#)
- Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367:826-833. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1430-1440. [Resumo](#)

10. Fulciniti M, Amodio N, Bandi RL, et al. MYD88-independent growth and survival effects of Sp1 transactivation in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123:2673-2681. [Resumo](#)
11. Roccaro AM, Sacco A, Jimenez C, et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. *Blood*. 2014;123:4120-4131. [Resumo](#)
12. Hunter ZR, Xu L, Yang G, 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;123:1637-1646. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Treon SP, Hunter ZR. A new era for Waldenstrom macroglobulinemia: MYD88 L265P. *Blood*. 2013;121:4434-4436. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346:564-569. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A, et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17:488-494. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Sahota SS, Forconi F, Ottensmeier CH, et al. Origins of the malignant clone in typical Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30:136-141. [Resumo](#)
17. Ogmundsdottir HM, Einarisdottir HK, Steingrimsdottir H, et al. Familial predisposition to monoclonal gammopathy of unknown significance, Waldenstrom's macroglobulinemia, and multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:27-29. [Resumo](#)
18. McMaster ML. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30:146-152. [Resumo](#)
19. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*. 2007;297:2010-2017. [Resumo](#)
20. Leleu X, O'Connor K, Ho AW, et al. Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2007;82:83-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114:2375-2385. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2007;109:5096-5103. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30:110-115. [Resumo](#)



24. Pangalis GA, Kyrtsolis MC, Kontopidou FN, et al. Differential diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia from other low-grade B-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Oncol*. 2003;30:201-205. [Resumo](#)
25. Leleu X, Moreau AS, Weller E, et al. Serum immunoglobulin free light chain correlates with tumor burden markers in Waldenström macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1104-1107. [Resumo](#)
26. Giné E, Rovira J, Martínez-Trillos, et al. Initial features and outcome are similar in patients with lymphoplasmacytic lymphoma regardless they meet or not criteria of Waldenström macroglobulinemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:3677. [Texto completo](#)
27. Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S. Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenström's macroglobulinemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67:172-185. [Resumo](#)
28. Gertz MA, Merlini G, Treon SP. Amyloidosis and Waldenström's macroglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:257-282. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Banwait R, O'Regan K, Campigotto F, et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2011;86:567-572. [Resumo](#)
30. Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology*. 2007;12:361-370. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol*. 2009;27:250-255. [Resumo](#)
32. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenström's macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol*. 2000;108:737-742. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Treon S, Hunter Z, Matous J, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinaemia: results of WMCTG trial 03-248. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3320-3325. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinaemia with bortezomib. *Haematologica*. 2005;90:1655-1658. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed refractory Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the national Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1570-1575. [Resumo](#)
36. 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. [Resumo](#)

37. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. CXCR4 WHIM-like frameshift and nonsense mutations promote ibrutinib resistance but do not supplant MYD88(L265P)-directed survival signalling in Waldenström macroglobulinaemia cells. *Br J Haematol*. 2015;168:701-707. [Resumo](#)
38. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:62-66. [Resumo](#)
39. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27:3830-3835. [Resumo](#)
40. Treon SP, Soumerai JD, Hunter ZR, et al. Long-term follow-up of symptomatic patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia treated with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab. *Blood*. 2011;118:276-281. [Resumo](#)
41. Kyriakou C, Canals C, Taghipour G, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for patients with Waldenström's macroglobulinemia: an analysis of 201 cases from the European Bone Marrow Transplant Registry (EBMT). *Haematologica*. 2007;92(suppl):PO-1228(abstr).
42. Kyriakou C, Canals C, Taghipour G, et al. Allogeneic stem cell transplantation (ALLO-SCT) in Waldenström macroglobulinemia (WM): an analysis of 106 cases from the European Bone Marrow Registry (EBMT). *Haematologica*. 2007;92(suppl):WM3.9(abstr).
43. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28:2227-2232. [Resumo](#)
44. 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. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2008;112:4452-4457. [Resumo](#)
46. Roccaro AM, Leleu X, Blotta S, et al. Waldenström's macroglobulinemia: new therapeutic options. *Cancer Therapy*. 2008;6:227-238.
47. Anagnostopoulos A, Giral S. Stem cell transplantation (SCT) for Waldenström's macroglobulinemia (WM). *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:943-947. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Martino R, Shah A, Romero P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for advanced Waldenström's macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:747-749. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Ueda T, Hatanaka K, Kosugi S, et al. Successful non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for Waldenström's macroglobulinemia with severe pancytopenia. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:609-611. [Texto completo](#) [Resumo](#)

50. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2014;124:503-510. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Ghobrial IM, Leleu X, Azab AK, et al. Novel therapeutic agents in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:84-86. [Resumo](#)
52. Banwait R, Weller E, Ropur N, et al. The role of bortezomib-containing regimens in improving response in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2011;118:2713. [Texto completo](#)
53. Chauhan D, Catley L, Li G, et al. A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. *Cancer Cell*. 2005;8:407-419. [Resumo](#)
54. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol*. 2011;154:357-362. [Resumo](#)
55. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89:237-242. [Resumo](#)
56. Ghobrial IM, Roccaro A, Hong F, et al. Clinical and translational studies of a phase II trial of the novel oral Akt inhibitor perifosine in relapsed or relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2010;16:1033-1041. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (STiL). *Blood*. 2008;112:2596. [Texto completo](#)
58. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al; Study Group Indolent Lymphomas. 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. [Resumo](#)
59. Ghobrial IM, Banwait R, Poon T, et al. Final results of the phase II trial of single agent panobinostat (LBH589) in relapsed or relapsed/refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2011;118:2706. [Texto completo](#)
60. Furman RR, Eradat H, DiRienzo CG, et al. A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood*. 2011;118:3701. [Texto completo](#)
61. Gopal A, Kahl BS, de Vos S, et al. Mature response data from a phase 2 study of PI3K-delta inhibitor idelalisib in patients with double (rituximab and alkylating agent)-refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2013;122:85. [Texto completo](#)

62. US Food and Drug Administration. FDA alerts healthcare professionals about clinical trials with Zydelig (idelalisib) in combination with other cancer medicines. March 2016 <http://www.fda.gov/> (last accessed 30 January 2017). [Texto completo](#)
63. European Medicines Agency. EMA recommends new safety measures for Zydelig. March 2016. <http://www.ema.europa.eu/> (last accessed 30 January 2017). [Texto completo](#)
64. Herth I, Hensel M, Rieger M, et al. Pentostatin, cyclophosphamide and rituximab is a safe and effective treatment in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:97-102. [Resumo](#)
65. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with ibrutinib intolerance: results from the phase 1/2 ACE-CL-001 clinical study. *Blood*. 2016;128:638. [Texto completo](#)
66. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:4163-4170. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Kastiris E, Zervas K, Repoussis P, et al. Prognostication in young and old patients with Waldenström's macroglobulinemia: importance of the International Prognostic Scoring System and of serum lactate dehydrogenase. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:50-52. [Resumo](#)
68. Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:253-260. [Resumo](#)
69. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:74-76. [Resumo](#)
70. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guffanti A, et al. Peripheral neuropathy in IgM monoclonal gammopathy and Waldenström's macroglobulinemia: a frequent complication in elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal component. *Am J Hematol*. 1994;45:25-31. [Resumo](#)
71. Nobile-Orazio E. Antigenic determinants in IgM paraprotein-related neuropathies. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:107-109. [Resumo](#)
72. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship with immune therapies. *Brain*. 2000;123:710-717. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 13, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Boris Kibrinsky, MD**

---

Assistant Professor  
NYU School of Medicine, New York, NY  
DIVULGAÇÕES: BK declares that he has no competing interests.

#### **Kenneth Hymes, MD**

---

Associate Professor of Medicine  
NYU Langone Medical Center, New York, NY  
DIVULGAÇÕES: KH declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Shaji Kumar, MD**

---

Consultant  
Department of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN  
DIVULGAÇÕES: SK declares that he has no competing interests.

#### **Madhav Dhodapkar, MD**

---

Professor of Medicine  
Chief, Section of Hematology, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT  
DIVULGAÇÕES: MD declares that he has no competing interests.

#### **Xavier Leleu, MD, PhD**

---

Instructor in Hematology  
Department of Hematology, Hopital Huriez CHRU, Lille, France  
DIVULGAÇÕES: XL has received lecture fees and research funding from Janssen-Cilag, Celgene, Chugai, Amgen, Novartis, Mundipharma, and Roche. XL is an author of a number of references cited in this monograph.