

Macroglobulinemia de Waldenström. Experiencia de 15 años en el Hospital del Salvador, Santiago, Chile

DANIELA CARDEMIL^a, PILAR LEÓN^a, CAMILA PEÑA¹,
XIMENA VALLADARES¹, MARÍA ELENA CABRERA¹

Waldenström macroglobulinemia. Experience in 31 patients

Background: Waldenström macroglobulinemia (WM) is an uncommon indolent B-cell lymphoma, due to the proliferation of lymphoplasmacytic cells, and secretion of a monoclonal IgM protein. **Aim:** To evaluate the clinical characteristics, management and results of treatment of patients with WM at a public hospital in Chile. **Patients and Methods:** Review of medical records of 31 patients aged 43 to 85 years (16 males) with WM diagnosed between 2002 and 2017. Clinical features and survival were recorded. **Results:** All patients had bone marrow compromise, and 31%, extranodal involvement. According to the International Prognostic Score System for WM (IPSSWM) 16, 58 and 26% were at low, intermediate and high risk, respectively. Twenty-five patients (81%) were treated, 32% with plasmapheresis and 36% with rituximab. Four cases (16%) achieved complete remission. Median follow up was 35 months (range 6-159). Estimated overall survival (OS) at 5 and 10 years was 74% and 53%, respectively. According to IPSSWM, the estimated five-year OS was 80, 92 and 39%, for low, intermediate and high-risk patients, respectively. **Conclusions:** OS was similar to that reported abroad, except for low risk patients, probably due to the low number of cases and short follow up. An improved survival should be expected with the routine use of immunochemotherapy.

(Rev Med Chile 2019; 147: 275-280)

Key words: Prognosis; Treatment Outcome; Waldenström Macroglobulinemia.

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una enfermedad infrecuente, con una incidencia de 3,8 por millón de habitantes/año, la que aumenta con la edad^{1,2}. De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se encuentra dentro de los linfomas linfoplasmocíticos³, dando cuenta de 95% de estos. Tiene una evolución indolente, y se caracteriza por la secreción monoclonal de inmunoglobulina M (IgM) y proliferación monoclonal linfoplasmocitaria en médula ósea (MO) y, menos frecuentemente, en tejidos como hígado, bazo o ganglios.

Las manifestaciones clínicas se relacionan con masa tumoral e infiltración, con el componente IgM y con su depósito en tejidos⁴. Es una enfermedad incurable, pero con una prolongada sobrevida a largo plazo⁵.

En el año 2002, durante el *Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)*, se desarrollaron los primeros criterios de diagnóstico clínico-patológicos e indicaciones para inicio de terapia^{6,7}, los que fueron actualizados en 2016⁸.

No existen reportes nacionales sobre esta patología.

¹Sección de Hematología. Servicio de Medicina. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.
^aBecaria del Programa de formación de especialista en Hematología. Departamento de Medicina Oriente. Escuela de Postgrado. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 11 de septiembre de 2018, aceptado el 15 de marzo de 2019.

Correspondencia a:
Dra. Daniela Cardemil Navarrete
Avenida Salvador 364,
Providencia. Santiago, Chile.
danicardemil@gmail.com

El objetivo del presente trabajo fue describir las características clínicas de pacientes con MW tratados en el Hospital del Salvador, y comunicar los resultados de tratamiento y sobrevida de acuerdo a grupos pronósticos.

Material y Método

Pacientes

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes adultos evaluados en el Hospital del Salvador de Santiago entre abril de 2002 y marzo de 2017, con diagnóstico de MW.

Se definió MW de acuerdo a la clasificación de la OMS, incluyendo casos de MW sintomática y asintomática (*smoldering* MW)⁹. No se incluyó casos de gammapatía monoclonal de significado incierto IgM.

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes y se recopilaron datos al diagnóstico: demográficos (edad, sexo), clínicos (antecedentes morbidos, síntomas de la enfermedad, extensión), laboratorio general y específico (hemograma, proteinemia y albuminemia, cuantificación de inmunoglobulinas, electroforesis de proteínas e inmunofijación en sangre, lactato deshidrogenasa (LDH), $\beta 2$ microglobulina (B2MG), viscosidad sanguínea, crioaglutininas, mielograma y biopsia de médula ósea (MO). Se registró el tratamiento y su respuesta.

En el análisis de los resultados, se estratificó a los pacientes según riesgo con el *International Prognostic Score System for Waldenström macroglobulinemia* (IPSSWM)^{9,10}, que considera 5 factores pronósticos: edad > 65 años, hemoglobina (Hb) $\leq 11,5$ g/dL, trombocitopenia $\leq 100.000/uL$, B2MG > 3 mg/dL e IgM > 7 g/dL, siendo considerados de riesgo bajo con 0-1 punto, intermedio con 2 puntos o > 65 años y alto con > 2 puntos.

Los tratamientos utilizados fueron los disponibles en el Programa Nacional de Cáncer del Adulto (PANDA), que consideraba el uso de clorambucil y ciclofosfamida como alquilantes, y fludarabina como análogo de purina. El rituximab fue incorporado en 2009.

Se evaluó la respuesta al tratamiento guiado por los criterios del tercer IWWM¹¹, que clasifica las siguientes categorías: respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta parcial (RP), mínima respuesta (MR), enfermedad estable (EE) y enfermedad progresiva (EP), según

la disminución del nivel de IgM respecto al basal y el estatus de la enfermedad a nivel medular y extramedular.

Se calculó la sobrevida global (SG) y sobrevida según riesgo IPSSWM. La SG se calculó desde la fecha de diagnóstico hasta el fallecimiento por cualquier causa y se realizó con el método de Kaplan-Meier. La sobrevida de cada grupo pronóstico se comparó mediante la prueba de log-rank. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados de significancia estadística. El análisis estadístico fue realizado con el uso del programa SPSS versión 20.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Resultados

Características clínicas. Se recopilaron 31 casos. La mediana de edad al diagnóstico fue 74 años (rango 43-85), con una relación hombre/mujer de 1/1. Los datos clínicos se muestran en

Tabla 1. Características clínicas de pacientes adultos (n = 31) con macroglobulinemia de Waldenström diagnosticados en Hospital del Salvador, Chile

VARIABLES	Mediana (rango) n (%)
Edad (años)	74 (43-85)
Sexo (hombre/mujer)	16/15
Performance status ≥ 2	8 (26%)
Síntomas B	19 (29%)
Síntomas hiperviscosidad	16 (52%)
Compromiso MO	31 (100%)
Adenopatías	4 (13%)
Hepatomegalia	4 (13%)
Esplenomegalia	6 (19%)
Neuropatía	2 (6%)
Anemia (Hb $\leq 11,5$ g/dL)	20 (65%)
Trombocitopenia (plaquetas $\leq 100.000/uL$)	4 (13%)
IgM (mg/dl)	3.900 (245-15.930)
IgG (mg/dl)	798 (111-1.891)
IgA (mg/dl)	107 (11-629)
B2MG > 3 mg/dL	12 (39%)

MO = médula ósea, Hb = hemoglobina, B2MG = $\beta 2$ microglobulina, IgM = Inmunoglobulina M (rango normal = 40-230), IgG = Inmunoglobulina G (rango normal 560-1.700), IgA = Inmunoglobulina A (rango normal 85-385).

la Tabla 1. La anemia (Hb < 12 mg/dL) con VHS > 100 mm/h fue el hallazgo de laboratorio más frecuente, encontrándose en 19 casos (61%). Todos presentaron compromiso de MO. En 19 pacientes (61%) el diagnóstico se realizó mediante biopsia de MO y en 12 (39%) por mielograma. Las comorbilidades previo al diagnóstico de MW fueron: enfermedades cardiovasculares en 17 pacientes (54%), neoplasias no hematológicas en dos (6%), serología positiva para virus hepatitis C (VHC) en uno (3%) y patología hematológica en 5 (16%), consistentes en citopenias inmunes (anemia hemolítica por crioaglutininas y/o trombocitopenia inmune).

El riesgo según IPSSWM fue bajo en 5 pacientes (16%), intermedio en 18 (58%) y alto en 8 (26%).

Tratamiento

Veinticinco pacientes (81%) recibieron tratamiento y el resto se mantuvo en observación. De los pacientes tratados 8/25 (32%) requirió plasmaféresis. Los esquemas de primera línea fueron: clorambucil ± prednisona en 10 pacientes, COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) en 5, R-COP (rituximab + COP) en 9, y fludarabina-dexametasona en uno. Cuatro pacientes recibieron rituximab en segunda línea. Considerando

primera y segunda línea de tratamiento, 16 pacientes (64%) presentaron alguna respuesta: 4/25 (16%) RC, 2/25 (8%) MBRP, 7/25 (28%) RP, 3/25 (12%) MR. Treinta y seis por ciento tuvo enfermedad estable o progresión.

Sobrevida

La mediana de seguimiento fue 35 meses (rango 6-159). La mediana de sobrevida estimada fue 138 meses (rango 67-209) (IC 95%). La sobrevida global estimada a 5 y 10 años fue 74% y 53%, respectivamente (Figura 1). La mediana de sobrevida según riesgo por IPSSWM aún no se alcanza en pacientes de riesgo bajo e intermedio. En cambio, para riesgo alto fue 34 meses (rango 10,5-57,4) (IC 95%). La sobrevida estimada a 5 años fue 80%, 92% y 39% en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ($p = 0,058$) (Figura 2). La sobrevida estimada a 5 años de pacientes que recibieron rituximab en primera línea fue 75%, en comparación con 68% de los que no lo recibieron ($p = 0,3$).

Diez pacientes han fallecido (32%), de los cuales 6 fallecieron por linfoma (60%). Dos de ellos correspondían al grupo de riesgo bajo, 4 al de riesgo intermedio y 4 pacientes al grupo de riesgo alto.

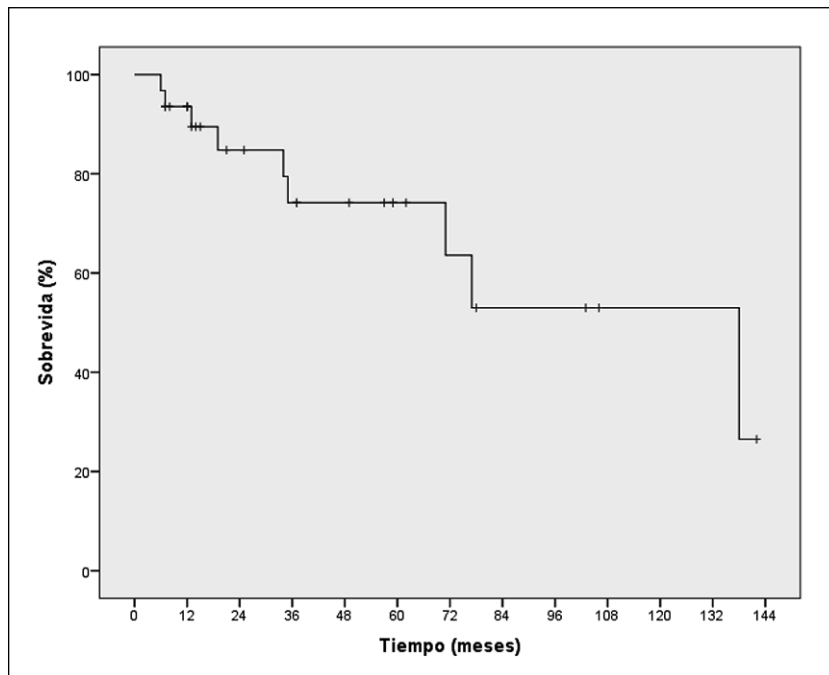


Figura 1. Sobrevida global de 31 pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

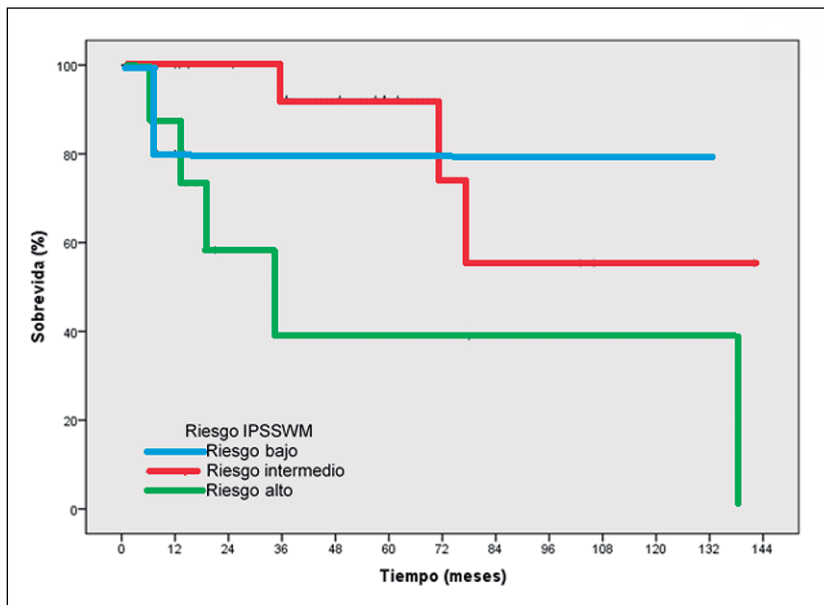


Figura 2. Supervivencia de 31 pacientes con macroglobulinemia de Waldenström de acuerdo al riesgo según *International Prognostic Score System*.

Discusión

El presente es el primer estudio sobre esta patología a nivel nacional.

Los resultados obtenidos en nuestra cohorte de pacientes con MW muestran algunas diferencias con lo descrito en la literatura. Lo primero que llamó la atención en cuanto a las características demográficas fue la mayor proporción de mujeres en nuestra serie. El Instituto Dana Farber presentó una serie de 356 casos con 60% de varones¹², similar a otros registros internacionales^{5,13}. Además, si bien está bastante descrita la exposición a VHC como factor predisponente de MW asociado a crioglobulinemia tipo II¹⁴⁻¹⁶, solo encontramos un caso en este reporte.

Respecto a las características clínicas, la presencia de adenopatías y visceromegalia es poco común en esta patología, a diferencia de otros linfomas⁵, en nuestros pacientes estos resultados son concordantes. La neuropatía como manifestación fue muy inferior a lo reportado en la literatura (2% versus 25%), lo que podría deberse a un subdiagnóstico. Tampoco hubo pacientes con infiltración del sistema nervioso central ni piel, los que dan síndromes característicos¹.

La falta de correlación pronóstica entre los grupos de riesgo en nuestro estudio puede deberse

al bajo número de pacientes, especialmente en el grupo de riesgo bajo.

Un tercio de nuestros pacientes requirió plasmaféresis, similar a los esperado^{1,17,18}. La plasmaféresis es un tratamiento de emergencia, usado como puente para inicio de la quimioterapia^{8,12,19}. Se recomienda en todo paciente con hiperviscosidad sintomática y como profilaxis, en caso de IgM > 4 g/dl que recibirá inmunoterapia, para evitar el aumento transitorio del nivel de IgM, efecto *flare*, que alcanza 50%^{20,21}. El nivel de IgM aislado sin síntomas no es un indicador de inicio de tratamiento, sin embargo, la terapia empírica con niveles de IgM > 6 g/dl puede prevenir daño relacionado por hiperviscosidad¹².

Respecto al tratamiento, el enfoque ha cambiado en los últimos años debido al mejor conocimiento de la enfermedad, especialmente en relación a su biología e historia natural. El último consenso de manejo⁸ propone que las estrategias terapéuticas en MW deberían estar basadas en las características individuales del paciente y la enfermedad.

La presencia de Hb < 10 g/dL, plaquetas < 100.000/uL y enfermedad sintomática (síndrome de hiperviscosidad, amiloidosis, crioglobulinemia, anemia hemolítica por crioglobulinas o enfermedad extramedular) fueron indicación de

terapia¹⁷. De los pacientes sintomáticos, la causa más frecuente de inicio de tratamiento fue anemia sintomática y síndrome de hiperviscosidad, concordante con publicaciones de otros autores.

La introducción de la inmunoterapia con esquemas de primera línea basados en rituximab, mejoró radicalmente el pronóstico, al lograr mayor rapidez, profundidad y duración de la respuesta²²⁻²⁴. En el análisis local, un bajo número de pacientes recibió rituximab en primera línea, debido a la falta de este en el arsenal que era financiado en el sistema público antes de 2009. El esquema actual consiste en rituximab, ciclofosfamida y dexametasona. Las guías internacionales proponen el uso de rituximab asociado a ciclofosfamida y dexametasona, bendamustina, o bortezomib y dexametasona, para la enfermedad sintomática^{10,25,26}. Otras consideraciones son preferir uso de inhibidores de proteosoma cuando la enfermedad se presenta con altos niveles de IgM, falla renal o pacientes jóvenes, para evitar el uso de alquilantes y análogos de nucleósidos^{8,27}.

En cuanto al perfil mutacional, la presencia de las mutaciones de genes MYD88 y CXCR4 tienen valor pronóstico y serían predictivas de respuesta al tratamiento, especialmente a nuevos agentes como ibrutinib (inhibidor de Bruton tirosinasa)²⁸⁻³⁰, aprobado en Estados Unidos de Norteamérica y Europa para primera y segunda línea. Nos parece importante contar con estudio de mutaciones genéticas a futuro.

La sobrevida media de estos pacientes es prolongada, alcanzando 8 años en análisis recientes^{31,32}, similar a nuestros resultados.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Se trata, de un análisis retrospectivo de un centro único, que incluye un reducido número de pacientes debido en parte a que es una entidad infrecuente. Sin embargo, creemos que es un aporte para el conocimiento local de la MW.

Referencias

1. Kapoor P, Paludo J, Vallumsetla N, Greipp P. Waldenström macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. *Blood Rev* 2015; 29: 301-19.
2. Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* 2012; 118 (15): 3793-800.
3. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al (Eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition), IARC: Lyon 2017. p. 232-5.
4. Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Moulopoulos LA, Sfikakis P, Dalakas M. Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications and management. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 214-26.
5. Castillo J, Olszewski A, Kanan S, Meid K, Hunter Z and Treon S. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinemia: An analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Br J Haematol* 2015; 169: 81-9.
6. Owen RG, Treon S, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp P, Mc Master M, et al. Clinicopathological Definition of Waldenström's Macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations From the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30 (2): 110-5.
7. Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30 (2): 196-200.
8. Leblond V, Gastritis E, Advani R, Ansell S, Buske C, Castillo J, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2016; 128 (10): 1321-8.
9. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113 (18): 4163-70.
10. Gertz M. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92 (4): 209-17.
11. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Garcia-Sanz R, et al. Response Assessment in Waldenström Macroglobulinemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160 (2): 171-6.
12. Treon S. How I Treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2015; 126 (6): 721-32.
13. Kristinsson S, Elorantas S, Dickman P, Andersson T, Turesson I, Landgren O, et al. Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia: A population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005. *Am J Hematol* 2013; 88 (1): 60-5.
14. Santini GF, Crotto M, Modolo ML, Marteli P, Silvia C, Mazzi G, et al. Waldenström macroglobulinemia: a role of HCV infection? *Blood* 1993; 82 (9): 2932.
15. Silvestri F, Barillari G, Fanin R, Zaja F, Infanti L, Patriarca F, et al. Risk of hepatitis C virus infection,

- Waldenström's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathies. *Blood* 1996; 88 (3): 1125-6.
16. Leleu X, O'Connor K, Ho AW, Santos D, Manning R, Xu L, et al. Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2007; 82 (1): 83-4.
 17. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Björkholm M, Dhodapkar M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30 (2): 116-20.
 18. García-Sanz R, Montoto S, Torquebrada A, García de Coca A, Petit J, Sureda A. Waldenström macroglobulinemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol* 2001; 115: 575-82.
 19. Stone M, Bogen S. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2009; 119 (10): 2205-8.
 20. Abeykoon J, Zanwar S, Kumar S, Gertz M, Choong G, Jeffrey L, et al. Predictors of Hyperviscosity Syndrome (HVS) in Waldenström Macroglobulinemia (WM). *Blood* 2017; 130 Suppl 1: 4022.
 21. Treon S, Branagan A, Hunter Z, Santos D, Tournhilac O, Anderson KC. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004; 15 (10): 1481-3.
 22. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009; 23 (1): 153-61.
 23. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113 (16): 3673-8.
 24. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25 (22): 3344-9.
 25. Kastritis E, Gavratiopoulou M, Kyrtonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015; 126 (11): 1392-4.
 26. Buske C, Seymour JF. Immunochemotherapy in Waldenström macroglobulinemia-still the backbone of treatment. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56 (9): 2489-90.
 27. Gertz M. Waldenström macroglobulinemia: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018; 8 (4): 40.
 28. Treon S, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Eng J Med* 2015; 373 (6): 584-6.
 29. Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, Chen J, Liu X, Demos M, et al. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2017; 128 (18): 2519-25.
 30. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Eng J Med* 2018; 378 (25): 2399-410.
 31. Dhodapkar M, Hoering A, Getz M, Rivkin S, Szymonifka J, Crowley J, et al. Long-term survival in Waldenström macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood* 2009; 113 (4): 793-6.
 32. Oza A, Rajkumar SV. Waldenström macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J* 2015; 5 (3): e296. Disponible en: www.nature.com/bcj.