

**PROTOCOL DE DIAGNOSTIC , TRATAMENT SI MONITORIZARE PENTRU  
GAMAPATII MONOCLONALE**

**P-HTM-05**

- **MIELOMUL MULTIPLU**
- **MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM**

**DIAGNOSTIC**

**PROCEDURI**

**INDICATII PT INCEPEREA TRATAMENTULUI**

**ESENTIALE**

- **Anamneza si examen clinic**
- **Hemolemograma**
- **Dozari ig/Imunofixare**
- **Electroforeza proteine serice**
- **Beta-2 Microglobulina**
- **Vascozitate serica<sup>b</sup>**
- **Punctie medulara si  
Punctie biopsie osoasa**
- **CT torace/abdomen/pelvis**

**UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE**

- **Teste pentru hepatita C<sup>c</sup>**
- **Teste pentru hepatita B, daca dorim  
sa administram Rituximab**
- **Criocrit<sup>c,d</sup>**
- **Crioglobuline**
- **Consult neurologic<sup>e</sup>**
- **Ac anti-MAG/anti GM1<sup>e</sup>**
- **EMG<sup>e</sup>**
- **Punctie grasime abdominala+/- colorata rosu congo PBO pentru  
Amiloidoza<sup>e</sup>**
- **Examen oftalmologic  
(examen fund ochi daca IgM mg/dl)**

**Simptome induse de:**

- **Hipervascozitate**
- **Neuropatie**
- **Organomegalie**
- **Amiloidoza**

- **Boala aglutininelor**  
la rece
- **Crioglobulinemia**
- **Pancitopenia indusa**  
de boala
- **Adenopatii tumorale**

**ESENTIAL<sup>a</sup>**

- **Examen histopatologic pozitiv pentru cel puțin o sectiune din formatiunea tumorala**
- **Imunofenotipare de buna calitate**
  - **Imunofenotipare specifica: CD19+, CD20+,sIgM+,CD5, CD10, CD23 pot fi pozitive in 10-20% cazuri, dar nu exclud diagnosticul**

Vezi tratament (pag 2)

<sup>a</sup>Vezi criteriile WHO pentru Macroglobulinemia Waldenström

<sup>b</sup>Marea majoritate a pacientilor cu vascozitate <4cP nu vor avea simptome specifice

<sup>c</sup>La pacientii cu suspiciunea de crioglobulinemie IgM la cald

<sup>d</sup>Daca criocritul +, se recomanda repetarea dozarii

<sup>e</sup>Pentru pacientii cu suspiciunea de neuropatie periferica

**Tinerea in observatie pana la progresia bolii sau  
Terapie de intretinere cu Rituximab**

**RECADERE**

**TRATAMENT INITIAL**

**Raspuns complet**

**<12 luni Alegi alternative  
terapeutice<sup>g</sup>**

**Macroglobulinemia Waldenström Limfom limfoplasmocitic**

**Asimptomatic: Tinerea in observatie pana la progresia bolii sau  
Terapie de intretinere cu Rituximab**

**12 luni      Alegi acelasi  
                  tratament sau  
                  Alternative terapeutice<sup>g</sup>**

Plasmafazeza pentru  
hipervascozitatea simptomatice<sup>f</sup>  
si

Raspuns partial

Tratament initial:

- Combinatii terapeutice<sup>g</sup>  
sau
- Un singur agent terapeutic  
Daca persista simptomatologia  
(ca Rituximab-ul)<sup>f,g</sup>

sau

<sup>f</sup>Plasmafazeza trebuie efectuata pentru toti pacientii cu simptome de hipervascozitate si inaintea regimurilor tratamentului cu Rituximab daca  $IgM \geq 5000 \text{mg/dl}$

<sup>g</sup>Vezi regimurile terapeutice (pag 4)

Alegerea alternativelor terapeutice<sup>g</sup>

Daca se transforma in LMNH, Limfom Folicular      (vezi NCCN pt Limfoame)

Fara raspuns/ Boala in progresie

Trialuri clinice

**CRITERII WHO PENTRU LIMFOMUL LIMFOPLASMOCITIC SI  
MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM**

- Limfom limfoplasmocitic:
  - Neoplasm al limfocitelor B, limfoplasmocite si plasmocite
  - In mod obisnuit afectare medulara si uneori afectare ganglionara si splenica
  - Nu exista criterii de diagnostic pentru alt tip de limfom cu celula mica B sau cu alta diferentiere plasmocitoida
- Macroglobulinemia Waldenström:
  - Limfom limfoplasmocitic cu afectare medulara si gamapatie monoclonala IgM la orice valoare

## WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA INTERNATIONAL WORKSHOP

### Criterii propuse pentru diagnosticul Macroglobulinemiei Waldenström

- Gamapati monoclonala IgM la orice valoare
- Determinare medulara cu limfocite mici, plasmocite
- Determinare difuza interstitiala sau nodulara pe PBO
- CD19+, CD20+, sIgM+; CD5, CD10, CD23 pot fi exprimate in unele cazuri de Macroglobulinemia Waldenström si nu exclud diagnosticul.

### **REGIMURI TERAPEUTICE**

#### **TRATAMENT DE SALVARE**

##### **Fara toxicitate asupra celulei stem**

- Alemtuzumab
- Bortezomib rituximab<sup>1,2,3</sup>
- Bortezomib, dexametazona, rituximab<sup>1,2,3</sup>
  - Everolimus
  - Rituximab<sup>1</sup>
- Rituximab/ciclofosfamida/prednison<sup>1</sup>
- Rituximab/ciclofosfamida/dexametazona<sup>1</sup>
  - Thalidomida rituximab<sup>1</sup>

##### **Cu posibila toxicitate asupra celulei stem**

- Bendamustine rituximab<sup>1</sup>
- Cladribina rituximab<sup>1,4,5</sup>
  - Clorambucil<sup>4,5</sup>
- Fludarabina rituximab<sup>1,4,5</sup>

##### **Transplant cu celule stem hematopoietice**

- Se va efectua o selectie a cazurilor pentru:
  - Autotransplant cu celule stem
  - Allotransplant cu celule stem<sup>6</sup>

•

## TRATAMENT INITIAL

### Fara toxicitate asupra celulei stem

- Bortezomib rituximab<sup>1,2,3</sup>
- Bortezomib, dexametazona, rituximab<sup>1,2,3</sup>
  - Rituximab<sup>1</sup>
- Rituximab/ciclofosfamida/prednison<sup>1</sup>
- Rituximab/ciclofosfamida/dexametazona<sup>1</sup>
  - Thalidomida rituximab<sup>1</sup>

### Cu posibila toxicitate asupra celulei stem

- Bendamustine rituximab<sup>1</sup>
- Cladribina rituximab<sup>1,4,5</sup>
  - Clorambucil<sup>4,5</sup>
- Fludarabina rituximab<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Plasmafereza trebuie efectuata pentru toti pacientii cu simptome de hipervascozitate si inaintea regimurilor tratamentului cu Rituximab daca  $IgM \geq 5000 \text{ mg/dl}$

<sup>2</sup>In particular pentru pacientii care prezinta simptome datorate hipervascozitatii sau la care este

dorita scaderea rapida a valorilor IgM

<sup>4</sup>Profilaxia herpes zosterului la pacientii cu Bortezomib

<sup>3</sup>Pot induce transformarea si SMD/LAM

<sup>5</sup>De evitat la pacientii cu potential pentru autotransplant medular

<sup>6</sup>De preferat efectuarea in cadrul trialurilor clinice.

- MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM

### **Regimuri terapeutice**

#### CLORANBUCIL

- Clorambucil: 0,1 mg/kg/ zi zilele 1-7

Sau

- Clorambucil: 0,3 mg/kg/zi zilele 1-7

*Repetarea ciclului se efectueaza la 6 saptamani*

*Ambele tipuri de administrari se efectueaza pentru minimum 6 luni*

### VBMCP

- Vincristin: 0,03 mg/kg IV ziua 1
- Melphalan: 0,25 mg/kg /zi PO zilele 1-7
- Ciclofosfamida: 10 mg/ kg IV ziua 1
  - BCNU 0,5 mg/ kg IV ziua 1
  - Prednison 1 mg/kg PO zilele 1-7

*Repetarea ciclului se efectueaza la 5 saptamani*

### MCP

- Ciclofosfamida: 125 mg/ m<sup>2</sup>/zi PO zilele 1-4
  - Prednison 60 mg/ m<sup>2</sup>/zi PO zilele 1-4
  - Melphalan: 9 mg/ m<sup>2</sup>/zi PO zilele 1-4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 3 saptamani*

### FLUDARABINA

- Fludarabina 25-30 mg/ m<sup>2</sup>/zi IV( 30 min) zilele 1-5

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani pt 6 cicluri*

### FC +/- R

- Ciclofosfamida: 1,000 mg/ m<sup>2</sup> IV ziua 1
- Fludarabina: 20 mg/ m<sup>2</sup>/zi IV zilele 1-5
- +/- Rituximab 375 mg/ m<sup>2</sup>/zi ziua 1

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani pt 6 cicluri*

Profilaxie: Biseptol 2cp/zi ( 3 zile/sapt)

Sau

- Ciclofosfamida: 250-300 mg/ m<sup>2</sup>/zi IV ( 30 - 60 min) zilele 1- 3
  - Fludarabina: 30 mg/ m<sup>2</sup>/zi IV( 30 min ) zilele 1-3
  - +/- Rituximab 375 mg/ m<sup>2</sup>/zi ziua 1

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani pt 6 cicluri*

Profilaxie: Biseptol 2cp/zi ( 3 zile/sapt)

### CLADRIBINA

- Cladribina 0,14 mg/kg IV ( 2 ore ) zilele 1-5

Sau

- Cladribina 0,14 mg/kg/zi SC zilele 1-5

Sau

- Cladribina 0,1 mg/kg/zi IV ( 2 ore ) zilele 1-7

*Se pot efectua cel mult 2 cicluri*