

Makroglobulinemia Waldenströma/ /chłoniak limfoplazmocytowy

Ewa Lech-Marańda

Definicja

Makroglobulinemię Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku, definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytoowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) zajmującego szpik kostny (BM, *bone marrow*) z gammapatią monoklonalną IgM niezależnie od stężenia białka IgM.

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje BM, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym.

Większość przypadków LPL przebiega z produkcją białka IgM (spełnione kryteria WM), a jedynie u mniej niż 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub niewydzielającego LPL.

Epidemiologia

Roczna zapadalność na WM jest oceniana na 3 przypadki/1 mln osób, przy czym wskaźnik ten jest znacznie wyższy u mężczyzn niż u kobiet i wynosi odpowiednio 3,4 oraz 1,7 przypadków/1 mln osób. Zapadalność na WM wzrasta wraz z wiekiem — u osób poniżej 45. roku życia jest szacowana na 0,1 przypadków/1 mln, a już powyżej 75. roku życia wzrasta do 36,3 przypadków/1 mln/rok.

Tabela 13. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma

Przyczyna	Objawy
Nacieczenie przez komórki chłoniaka	Cytopenie Objawy ogólne (gorączka, nocne poty, utrata masy ciała) Powiększenie węzłów chłonnych Powiększenie śledziony, wątroby
Białko monoklonalne IgM	Zespół nadlepkkości Krioglobulinemia Choroba zimnych aglutynin Neuropatia Amyloidoza

Etiopatogeneza

Nowotwór ten wywodzi się z klonalnej komórki B, która przeszła proces somatycznych hipermutacji w ośrodkach rozmnażania grudek chłonnych i prawdopodobnie miała kontakt z antygenem, ale której rozwój został zatrzymany przed ostatecznym różnicowaniem w kierunku komórki plazmatycznej. Analiza mutacji somatycznych w genach kodujących regiony zmienne łańcucha ciężkiego i lekkiego Ig wskazuje, że WM wywodzi się z komórki B pamięci immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i/lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tak zwany etap zmiany klasy syntezowanych przeciwciał (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*).

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne WM można podzielić na wynikające z nacieczenia BM i innych narządów przez komórki chłoniaka oraz związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (tab. 13). U chorych na WM bardzo często stwierdza się cytopenię we krwi obwodowej, w szczególności niedokrwistość. Około 20% chorych może mieć powiększoną śledzionę i/lub wątrobę oraz limfadenopatię. Obecność białka monoklonalnego IgM może prowadzić do wystąpienia objawów zespołu nadlepkkości. Pacjenci ze stężeniem IgM powyżej 50 g/l należą do grupy wysokiego ryzyka rozwinięcia się tego zespołu i powinni być dokładnie monitorowani, zwłaszcza pod kątem występowania krwawień z jamy nosowo-gardłowej, zaburzeń widzenia, bólów i zawrotów głowy, ataksji, encefalopatii i zaburzeń świadomości.

U części chorych na WM obecność białka monoklonalnego IgM może się manifestować jako neuropatia (dotyczy ok. 20–25% chorych), krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin czy amyloidoza.

W bardzo rzadkich przypadkach WM obserwuje się nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej, kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej), jelitach (zespół złego wchłaniania, biegunki, krwawienia) czy w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią zespołu Bing-Neel. Zespół ten charakteryzuje się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki włącznie. Jest on zwykle spowodowany długo trwającym zespołem nadlepkkości, w którego przebiegu dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek limfoplazmocytowych.

Kryteria rozpoznania

Do rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia. Przy oznaczaniu stężenia IgM należy pamiętać, że na jego wielkość może wpływać obecność w surowicy chorego zimnych aglutynin czy krioglobulin, dlatego też badania w tym kierunku powinno się wykonywać już przy rozpoznaniu. W przypadku obecności aglutynin/krioglobulin należy ponownie oznaczyć stężenie IgM po ogrzaniu surowicy do temperatury 37°C.

Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku wykazują nacieczenie przez małe, pleomorficzne limfocyty B z limfoplazmocytowym/plazmatycznym różnicowaniem, nacieki o charakterze rozlanym, śródmiąższowym lub guzkowym, przeważnie międzybeleczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tucznych, zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów (pomocne w różnicowaniu z innymi nowotworami B-komórkowymi).

Badania immunohistochemiczne i immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej szpiku wykazują charakterystyczny fenotyp komórek chłoniakowych: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+. W typowych przypadkach nie wykazują one ekspresji CD10 i CD5, ale u około 40% chorych na WM limfocyty mogą mieć niewielką ekspresję antygenu CD5, jednak nie tak silną jak komórki przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) czy chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*). Komórki plazmatyczne w nacieku chłoniakowym wykazują taką samą ekspresję łańcucha lekkiego Ig jak limfocyty, ale w przeciwieństwie do nich mają na powierzchni antygeny CD138+ i CD38+. Komórki WM wykazują również ekspresję CD25+, CD27+, FMC7+, bcl2+, ale nie mają antygenów CD103-, CD23-, Bcl6-. Jednak u około 10–20% chorych stwierdza się antygen CD23+ i należy wówczas wykluczyć CLL (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Ocena stopnia zaawansowania

W każdym przypadku rozpoznania LPL/MW należy wykonać badanie morfologii krwi obwodowej z retikulocytozą, stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), badania w kierunku obecności zimnych aglutynin, odczynu Coombsa (niedokrwistość autoimmunohemolityczna z ciepłymi lub zimnymi przeciwciałami), aktywności enzymów wątrobowych, stężenia mocznika i kreatyniny, β_2 -mikroglobuliny i albumin oraz proteinogram. Konieczne jest także wykonanie badania USG lub tomografii komputerowej (KT), a w przypadku podejrzenia zespołu nadlepkoci — oznaczenie lepkości surowicy (SV, *serum viscosity*) i badanie dna oka (poszerzenie żył siatkówki, krwawienia, wysięki). U niektórych chorych konieczne może być badanie neurologiczne w kierunku obecności obwodowych neuropatii (dotyczy ok. 20–25% chorych na WM) oraz elektromiografia (neuropatia demielinizacyjna), a także badania w kierunku amyloidozy (biopsja tkanki tłuszczowej z barwieniem czerwienią Kongo). Podobnie jak w przypadku innych chłoniaków, konieczne są również badania wirusologiczne w kierunku przebytego lub aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), to jest HBsAg i HbcAb, oraz typu C (HCV, *hepatitis C virus*).

Badania cytogenetyczne wykonywane techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) wykazują obecność del 6q21–25 (gen supresorowy *BLIMP-1*) u około 40% chorych. Badanie cytogenetyczne nie jest rekomendowane jako rutynowe, z wyjątkiem przypadków różnicowania ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM, *plasma*

Tabela 14. Stratyfikacja chorych według *International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka	Odsetek chorych z 5-letnim OS	Mediana OS (mies.)
Niskie	0–1 czynnik i wiek ≤ 65 lat	87%	142,5
Pośrednie	2 czynniki lub wiek > 65 lat	68%	98,6
Wysokie	3–5 czynników	36%	43,5

OS — całkowite przeżycie

cell myeloma) IgM, w którym zwykle stwierdza się rearanżacje IgH (translokacje 14q32), nieobecne w WM. Ostatnio zidentyfikowano mutację pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* (*myeloid differentiation primary response*), który jest zlokalizowany na chromosomie 3p22.2. Mutacja *MYD88* L265P występuje u około 90% chorych na WM, natomiast nie obserwuje się jej u chorych z PCM. Mutacji tej nie bada się rutynowo, jej identyfikacja może być pomocna w różnicowaniu z PCM klasy IgM.

Czynniki rokownicze

W 2009 roku sformułowano Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM (IPSSWM, *International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*). Wyodrębniono 5 niekorzystnych czynników ryzyka, w tym: 1) wiek powyżej 65 lat; 2) stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl; 3) liczba płytek mniejsza lub równa 100 g/l; 4) stężenie β_2 -mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l; 5) stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 70 g/l.

W zależności od liczby czynników ryzyka oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) na 87%, 68% i 36%, odpowiednio u chorych z grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka (tab. 14). Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM został opracowany dla chorych wymagających leczenia systemowego, nie powinno się go używać w określaniu wskazań do leczenia dla poszczególnych chorych.

Różnicowanie

Biorąc pod uwagę obecność określonych objawów klinicznych lub też ich brak, chorych na WM można podzielić na objawowych, bezobjawowych (asymptomatycznych), pacjentów z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz na tych z monoklonalną gammopatią o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) (tab. 15). Chorych bezobjawowych, u których stwierdza się białko IgM, prawidłowe stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi oraz brak morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez klonalne limfocyty B, klasyfikuje się do grupy MGUS. Należy podkreślić, że różnicowanie między IgM MGUS a bezobjawową WM jest możliwe tylko na podstawie obecności nacieku BM w tej ostatniej, natomiast nie można dokonać takiego różnicowania na podstawie objawów klinicznych. Niektórzy chorzy mogą mieć objawy kliniczne wynikające z obecności nieprawidłowego białka IgM i jego biologicznych właściwości, a nie stwierdza się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów przez komór-

Tabela 15. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM

Kryteria	Objawowa WM	Bezobjawowa WM	Choroby związane z IgM	MGUS
Białko monoklonalne IgM	+	+	+	+
Nacieczenie szpiku	+	+	—*	—*
Objawy związane z IgM	+	—	+	—
Objawy związane z naciekami chłoniaka	+	—	—	—

*Klon limfocytów B wykrywany metodami cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy, przy braku morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka

MGUS — monoklonalna gammopatia o nieustalonym znaczeniu; WM — makroglobulinemia Waldenströma

ki chłoniakowe. U takich osób rozpoznaje się tak zwane choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej manifestują się jako obwodowe neuropatie, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin lub pierwotna amyloidoza. Białko IgM występuje u tych chorych zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B, niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku.

W diagnostyce różnicowej WM należy także uwzględnić PCM klasy IgM, chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), MCL oraz inne chłoniaki B-komórkowe wytwarzające monoklonalne białko IgM. W PCM klasy IgM stwierdza się nacieczenie BM przez patologiczne plazmocyty, obecność zmian osteolitycznych w kościach oraz niewydolność nerek. Niewydolność nerek obserwuje się bardzo rzadko u chorych na WM, głównie w przypadku dominującego wytwarzania łańcuchów lekkich, amyloidozy czy krioglobulinemii. Przy różnicowaniu pomocne może być badanie cytogenetyczne metodą FISH, w którym u chorych na PCM stwierdza się zwykle obecność del 13q, t(11;14) lub t(4;14). Za rozpoznaniem PCM przemawia również obecność klonalnych rearanżacji w genie kodującym łańcuch ciężki Ig (IgH), które są nieobecne w WM. Różnicowanie między PCM klasy IgM a WM może być jednak trudne, szczególnie u chorych bez zmian osteolitycznych czy bez obecności t(11;14), a jednocześnie z cechami immunofenotypowymi komórek nowotworowych w szpiku wskazującymi na rozpoznanie PCM. Należy pamiętać, że bardzo rzadko zmiany osteolityczne opisuje się także u chorych na WM. W takich przypadkach pomocne może być określenie nowej mutacji MYD88 L265P, która występuje u chorych na WM, ale nie stwierdza się jej w PCM (patrz rozdział *Nowotwory z komórek plazmatycznych*).

Chłoniak strefy brzeżnej, podobnie jak LPL/WM, składa się z limfocytów i komórek limfoplazmocytoidalnych, które wykazują powierzchniową i cytoplazmatyczną ekspresję IgM+. Dlatego różnicowanie między tym chłoniakiem, w szczególności śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*), a LPL/WM może być trudne. W SMZL dominuje splenomegalia, rzadko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych czy tkanki pozawęzłowej. W badaniu immunofenotypowym komórki SMZL, podobnie jak WM, wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19+, CD20+, CD22+ i powierzchniowe Ig), ale w SMZL obserwuje się nadekspresję antygenów CD22+ i CD11c+, a w WM częściej stwierdza się ekspresję CD25+ (88% vs. 44%). Antygen CD103 jest zawsze ujemny w przypadku WM, a dodatni u około 40% chorych na SMZL. Różnica w ekspresji antygenów CD22 i CD25 może ułatwić diagnozę. Wykazano ponadto, że stosunek łańcuchów lekkich kappa/lambda (k/l) wynosi

1,2:1 w SMZL i 4,5:1 w WM. Głównym markerem cytogenetycznym w WM jest del6q (40–50% chorych), podczas gdy w SMZL stwierdza się del7q, +3q czy +5q. Mutację *MYD88* L265P obserwuje się u większości pacjentów z WM, a tylko u 10% chorych na SMZL (patrz rozdział *Chłoniaki strefy brzożnej*).

W MCL obserwuje się nacieczenie szpiku przez monomorficzne komórki, powiększenie węzłów chłonnych i śledziony oraz nacieki w narządach pozawęzłowych, najczęściej w przewodzie pokarmowym. U większości chorych na MCL stwierdza się t(11;14). Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) charakteryzuje się naciekiem szpiku przez małe monomorficzne limfocyty B z wpuklonym jądrem, a u 70–90% chorych stwierdza się klonalne rearanżacje genu *BCL-2* (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3A).

Leczenie

U chorych na WM, u których — niezależnie od stężenia białka monoklonalnego IgM i stopnia nacieczenia BM przez komórki chłoniakowe — nie stwierdza się objawów ogólnych, hepatosplenomegalii, powiększenia węzłów chłonnych, niedokrwistości czy małopłytkowości, nie powinno się rozpoczynać chemioterapii. Chorzy ci powinni być obserwowani i monitorowani w pierwszym roku od rozpoznania co 2–3 miesiące, natomiast po upływie roku co 3–6 miesięcy, jeśli choroba jest stabilna.

Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia są: 1) stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl lub liczba płytek poniżej 100 g/l; 2) znaczne powiększenie węzłów chłonnych (*bulky tumor*) i/lub śledziony lub wątroby; 3) objawy zespołu nadlepkości; 4) umiarkowane do ciężkich lub postępujące obwodowe neuropatie; 5) objawowa amyloidoza, kriglobulinemia lub choroba zimnych aglutynin.

Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowane jest w przyszłości auto-HSCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu *à la long*, ze względu na potencjalne trudności w kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u chorych niebędących kandydatami do auto-HSCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy wielkości stężenia IgM, ale także od występowania chorób towarzyszących (*comorbidities*). Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych przedstawiono w tabeli 16. Należy podkreślić, że do tej pory nie przeprowadzono randomizowanych badań, które wskazywałyby, jaki rodzaj chemo-/immunoterapii jest optymalny i przekłada się na wydłużenie OS chorych na WM.

U chorych z objawami zespołu nadlepkości terapię należy rozpocząć od wykonania plazmaferez. Zwykle 2–3 zabiegi pozwalają na zmniejszenie stężenia białka IgM o 30–60%. Plazmaferezy zaleca się u osób z objawami wynikającymi z obecności IgM lub jeśli SV wynosi powyżej 3,5 cp. Po uzyskaniu redukcji białka IgM i ustąpieniu wymienionych objawów należy rozpocząć leczenie pierwszej linii zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli 16.

Wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz od czasu jej trwania. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy. Natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie innego rodzaju chemioterapii. Rekomendowane terapie przedstawiono w tabeli 17.

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z grupy wysokiego ryzyka, poniżej 65. roku życia, z nawrotem lub pierwotną

Tabela 16. Rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma na podstawie 4th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia

Grupy chorych	Rodzaj leczenia
Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT	
Cytopenie Wysokie stężenie IgM	RCD, RT R-CHOP, RCD
Chorzy niekwalifikujący się do auto-HSCT	
Cytopenie Wysokie stężenie IgM Obecność chorób towarzyszących: — niskie stężenie IgM i cytopenie — starszy wiek i powolna progresja choroby	RCD, RT RF, RC, CC, FC, RCC, RFC Rytuksymab Chlorambucyl

auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CC — kładrybina, cyklofosfamid; FC — fludarabina, cyklofosfamid; RC — rytuksymab, kładrybina; RCC — rytuksymab, kładrybina, cyklofosfamid; RCD — rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; R-CHOP — rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; RF — rytuksymab, fludarabina; RFC — rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; RT — rytuksymab, talidomid

Tabela 17. Rekomendacje dotyczące kolejnej linii leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma na podstawie 4th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia

Rodzaj leczenia	Poziom rekomendacji
Monoterapia	
Kładrybina lub fludarabina	A
Chlorambucyl	B
Talidomid	B
Rytuksymab	B
Alemtuzumab	B
Bortezomib	B
Polichemioterapia	
CC lub FC	B
RF, RC	B
RCC	B
T-Dex	B
RFC	C
R-CHOP	C
Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych	
Auto-HSCT	B
Allo-HSCT	C

allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CC — kładrybina, cyklofosfamid; FC — fludarabina, cyklofosfamid; RC — rytuksymab, kładrybina; RCC — rytuksymab, kładrybina, cyklofosfamid; R-CHOP — rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; RF — rytuksymab, fludarabina; RFC — rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; T-Dex — talidomid, deksametazon

opornością choroby. Szacowane 5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i 5-letnie OS osiąga odpowiednio 40% i 68% chorych. Zachowana chemiowrażliwość jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na jakość i czas trwania remisji

oraz odległe wyniki (PFS i OS) leczenia z zastosowaniem auto-HSCT. Obecnie brak perspektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC-allo-HSCT, *reduced-intensity conditioning allo-HSCT*), podobnie jak auto-HSCT, może być brana pod uwagę u młodych chorych z zaawansowaną WM, w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby.

Leczenie LPL wydzielającego inne białko monoklonalne niż IgM jest podobne jak dla WM, ale u takich chorych znacznie rzadziej obserwuje się zespół nadlepkości czy obwodowe neuropatie. Z kolei podejście terapeutyczne do LPL niewydzielającego powinno być takie, jak w FL (patrz rozdział *Chłoniak grudkowy*).

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Całkowita odpowiedź (CR, *complete response*) oznacza brak białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy i moczu, brak komórek chłoniakowych w badaniu histopatologicznym BM, ustąpienie limfadenopatii i organomegalii, ustąpienie objawów związanych z WM. Wszystkie wymienione parametry muszą być potwierdzone po upływie 6 tygodni. Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR, *very good partial response*) to zmniejszenie o 90% lub więcej stężenia białka monoklonalnego w surowicy oznaczanego metodą elektroforezy oraz limfadenopatii i organomegalii w badaniu przedmiotowym lub KT, a także ustąpienie objawów związanych z WM. Częściowa odpowiedź (PR, *partial response*) oznacza zmniejszenie o co najmniej 50% stężenia białka monoklonalnego w surowicy oznaczanego metodą elektroforezy oraz zmniejszenie o co najmniej 50% limfadenopatii i organomegalii w badaniu przedmiotowym lub KT, a także ustąpienie objawów związanych z WM. Minimalna odpowiedź (MR, *minimal response*) to zmniejszenie o 25% lub więcej, ale mniej niż 50% stężenia białka monoklonalnego w surowicy oznaczanego metodą elektroforezy i brak nowych objawów WM. Stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) oznacza zmniejszenie o mniej niż 25% stężenia białka monoklonalnego w surowicy oznaczanego metodą elektroforezy, bez progresji limfadenopatii czy organomegalii, cytopenii lub objawów klinicznych związanych z WM.

Nawrót po wcześniejszym uzyskaniu CR oznacza pojawienie się w surowicy białka monoklonalnego w badaniu immunofiksacji potwierdzone w powtórnym badaniu lub ponowne pojawienie się objawów klinicznych związanych z WM, jak również rozwinięcie się jakichkolwiek klinicznie istotnych powikłań WM. Progresja choroby (PD, *progressive disease*) to zwiększenie o więcej niż 25% stężenia białka monoklonalnego w surowicy oznaczanego metodą elektroforezy w stosunku do najniższego stężenia uzyskanego po leczeniu oraz potwierdzenie tego wyniku po upływie 3 tygodni. W przypadku uzyskania po leczeniu stężenia paraproteiny na poziomie 20 g/l lub niższym do stwierdzenia PD wymagany jest bezwzględny wzrost stężenia białka monoklonalnego o 5 g/l. O PD świadczą również pogłębienie niedokrwistości, małopłytkowości, leukopenii, limfocytozy, zwiększenie limfadenopatii, organomegalii lub pojawienie się objawów związanych z WM, takich jak gorączka, nocne poty, utrata masy ciała, neuropatia, objawowa krioglobulinemia lub amyloidoza.

Rokowanie

Makroglobulinemia Waldenströma ma zwykle wieloletni i powolnie postępujący przebieg, ale u części pacjentów przebiega gwałtownie i rokowanie jest złe. Medianę OS chorych liczonego od momentu rozpoznania WM oszacowano na 6,4 roku. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według IPSS (tab. 14). Przy obecnie dostępnych metodach terapii WM jest uważana za chorobę nieuleczalną.

Szczególne sytuacje kliniczne

Innego podejścia terapeutycznego wymagają chorzy na WM z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością monoklonalnego białka IgM, takimi jak obwodowe neuropatie, krieglobulinemia, choroba zimnych aglutynin lub pierwotna amyloidoza. W tych przypadkach białko IgM występuje zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B, niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku. U około 20% chorych na WM rozwija się obwodowa neuropatia związana z paraproteiną IgM, która wykazuje właściwości autoprzeciwiactwa skierowanego przeciwko różnym glikoproteinom lub glikolipidom wchodzącym w skład mieliny nerwów obwodowych. Najczęściej występuje obwodowa, dystalna i symetryczna neuropatia demielinizacyjna, w której IgM skierowane jest przeciwko tak zwanej glikoproteinie związanej z mieliną (MAG, *myelin-associated glycoprotein*). Zaleca się oznaczanie przeciwciał skierowanych przeciw MAG oraz gangliozidowi M1 (GM1). U chorych z neuropatią spowodowaną obecnością białka IgM można stosować dożylny wlewy immunoglobulin, steroidoterapię i plazmaferezy. W przypadku ciężkiej lub progresywnej neuropatii zaleca się plazmaferezy co tydzień przez 2–3 miesiące, ale takie leczenie nie powinno być kontynuowane na stałe. Jako leczenie konsolidujące zaleca się włączenie immunochemioterapii. Z kolei u pacjentów z łagodną, powoli postępującą neuropatią bardzo dobre efekty daje stosowanie rytuksymabu w monoterapii, a u chorych z umiarkowaną lub ciężką neuropatią rekomendowana jest immunochemioterapia według schematu RCD (rytuksymab, cyklofosamid, deksametazon).

Jeśli autoprzeciwiactwo IgM jest skierowane przeciwko poliklonalnym IgG, rozwija się krieglobulinemia typu II. Jest to choroba kompleksów immunologicznych, w której dochodzi do zapalenia drobnych naczyń skóry, nerek, wątroby i nerwów obwodowych. Monoklonalne białko IgM może reagować ze specyficznymi antygenami na powierzchni krwinek czerwonych w temperaturze poniżej 37°C, prowadząc do przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej, nazywanej chorobą zimnych aglutynin. W tej chorobie hemoliza jest wewnątrznaczyniowa i zaostrza się po ekspozycji na zimno. W rzadkich przypadkach autoprzeciwiactwo IgM może być skierowane przeciwko antygenom błony podstawnej kłębuszków nerkowych, skóry czy siatkówki i prowadzić odpowiednio do kłębuszkowego zapalenia nerek, paranowotworowej pęcherzycy czy zapalenia siatkówki. U chorych z ciężką krieglobulinemią czy ciężkimi cytopeniami wynikającymi z obecności zimnych aglutynin lub immunologicznej małopłytkowości zaleca się rozpoczęcie terapii od wykonania plazmaferez, a następnie kontynuowanie leczenia zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli 16. W ostatnich publikacjach najczęściej zaleca się schemat RCD, chociaż nie jest to poparte badaniami randomizowanymi.

Zalecane piśmiennictwo

- Dimopoulos M.A., Gertz M.A., Kastiris E. i wsp. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 120–126.
- Dimopoulos M.A., Kyle R.A., Anagnostopoulos A., Treon S.P. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1564–1577.
- Ghobrial I.M. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 586–594.
- Morel P., Duhamel A., Gobbi P. i wsp. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163–4170.
- Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. i wsp. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 110–115.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Treon S.P., Xu L., Yang G. i wsp. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 826–833.
- Treon S.P. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114: 2375–2385.