

## 2.8. Makroglobulinemia Waldenströma/ /chłoniak limfoplazmocytowy

Ewa Lech-Marańda

### 2.8.1. Wprowadzenie

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2017 roku makroglobulinemię Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocyтового (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) zajmującego szpik kostny (BM, *bone marrow*) z gammopatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego [1, 2]. W klasyfikacja WHO z 2017 roku wyodrębniono, jako oddzielny podtyp, IgM monoklonalną gammopatię o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) [2].

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje on BM, czasami węzły chłonne i śledzionę, a 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 monoklonalnego klasy IgM (spełnione kryteria WM). Jedynie u poniżej 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub typ niewydzielający LPL [1, 2].

### 2.8.2. Epidemiologia

Współczynnik zapadalności dostosowany do wieku wynosi 3,4 przypadku/1 mln mężczyzn i 1,7 przypadku/1 mln kobiet w Stanach Zjednoczonych. Zapadalność na WM

wzrasta wraz z wiekiem — u osób poniżej 45. roku życia jest szacowana na 0,1/mln, a już powyżej 75. roku życia wzrasta do 36,3/mln/rok. W populacji europejskiej zapadalność na WM u mężczyzn szacuje się na 7,3/mln, a u kobiet na 4,2/mln [3, 4].

### 2.8.3. Patogeneza

Analiza mutacji somatycznych w genach kodujących regiony zmienne łańcucha ciężkiego i lekkiego immunoglobulin (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 syntetyzowanych przeciwciał. U 40–50% chorych na WM wykazano obecność del 6q21–25. W regionie tym zidentyfikowano między innymi geny *BLIMP-1* (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*; *PRDM1*) oraz *TNFAIP3* (*tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced protein 3*; *A20*). Gen *PRDM1* koduje czynnik transkrypcyjny hamujący aktywność genów zaangażowanych w proliferację komórkową. Z kolei *TNFAIP3* jest genem supresorowym, którego inaktywacja prowadzi do konstytutywnej aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor kappa B*), odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM [5].

W ostatnich latach zidentyfikowano mutację pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* (*myeloid differentiation primary response*) zlokalizowanym na chromosomie 3p22.2. Mutacja *MYD88* L265P występuje u ponad 90% chorych na WM. Może ona sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona (BTK, *Bruton's kinase inhibitor*), i konstytutywną aktywację NF- $\kappa$ B. Duża częstość występowania tej mutacji zarówno u chorych na inne typy chłoniaka nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), jak i u 50–80% pacjentów z MGUS IgM może świadczyć o tym, że mutacja *MYD88* L265P jest raczej jednym ze zdarzeń inicjujących, a nie zdarzeniem transformującym bezpośrednio związanym z rozwojem nowotworu. Mutacji *MYD88* L265P nie obserwowano u chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*), w tym na IgM PCM, stwierdzano ją natomiast u około 7% chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*). Ponadto niską ekspresję genu *MYD88* L265P wykazano u 14–29% pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (podtyp ABC [*activated B-cell*]), u 9% chorych na chłoniaka typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) oraz u 3% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) [6]. U 1/3 chorych na WM zidentyfikowano dodatkowe mutacje w genie *CXCR4* dotyczące C-końcowego fragmentu receptora dla chemokiny CXCL12. Wykazano, że rodzaj mutacji w genach *MYD88* i *CXCR4* może mieć również implikacje kliniczne i wpływać na odpowiedź na leczenie ibrutynibem. U pacjentów z obecnością mutacji *MYD88* L265P i mutacji nonsensownej w genie *CXCR4* częściej obserwowano zajęcie szpiku kostnego, wyższe stężenia IgM oraz objawy kliniczne WM, w tym zespół nadlepkości (HVS, *hyperviscosity syndrome*). Z kolei u chorych z *MYD88* L265P i mutacją typu *frameshift* (przesunięcie ramki odczytu) w genie *CXCR4* rzadziej stwierdza się limfadenopatię [6, 7].

Do innych kluczowych mechanizmów biorących udział w patogenezie WM zalicza się również zaburzenia szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, w które zaangażowane są kinazy 3-fosfatydilinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinases*),

**Tabela 2.8.1. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma (na podstawie [8, 9])**

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 nadlepkości Krioglobulinemia Choroba zimnych aglutynin Neuropatia Amyloidoza

kinaza mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*), JAK/STAT, jak również zaburzenia epigenetyczne oraz interakcje z elementami mikrośrodowiska szpiku kostnego [5, 6].

## 2.8.4. Diagnostyka

### 2.8.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne WM mogą wynikać z nacieczenia BM i innych narządów przez komórki chłoniaka i/lub obecności białka monoklonalnego klasy IgM (tab. 2.8.1) [8, 9]. Cytopenie — w szczególności niedokrwistość — są jednymi z częstszych objawów WM; powiększenie śledziony i/lub wątroby oraz limfadenopatię stwierdza się u około 20% chorych. Pacjenci ze stężeniem IgM powyżej 50 g/l należą do grupy wysokiego ryzyka rozwinięcia się zespołu nadlepkości (HVS, *hyperviscosity syndrome*). U części chorych na WM obecność białka monoklonalnego IgM może się manifestować jako neuropatia, krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin (CHAD, *cold hemagglutinin disease*) czy amyloidoza [8, 9].

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 Binga-Neela. Zespół ten charakteryzuje się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki włącznie. Zwykle jest on spowodowany długo trwającym HVS, w którego przebiegu dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek chłoniakowych [8, 9].

### 2.8.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

Zalecane badania podstawowe i uzupełniające u chorych na WM/LPL przedstawiono w tabeli 2.8.2 [4, 8–10].

**Tabela 2.8.2. Badania podstawowe i uzupełniające niezbędne do rozpoznania makroglobulinemii Waldenströma (WM, Waldenström macroglobulinemia) [4, 8–10])**

Badania konieczne do rozpoznania
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Elektroforeza i immunofiksacja surowicy krwi: potwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM</li> <li>— Trepanobiopsja szpiku kostnego: naciek szpiku kostnego przez małe limfocyty B z limfoplazmocytozowym i/lub plazmatycznym różnicowaniem o charakterystycznym immunofenotypie: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+ (na limfocytach) i CD38+ (na plazmocytach), typowo komórki nie wykazują ekspresji CD5, CD10, CD11c, CD23 i CD103, ale u 10–20% chorych stwierdza się antygen CD23+, CD10+ lub CD5+</li> </ul>
Badania rekomendowane
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Morfologia z rozmazem krwinek białych</li> <li>— Aktywność enzymów wątrobowych, stężenia mocznika i kreatyniny</li> <li>— Stężenia <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny i albumin (znaczenie prognostyczne)</li> <li>— Badanie dna oka (w przypadku podejrzenia zespołu nadlepkości)</li> <li>— Badanie molekularne metodą ASO-PCR: potwierdzenie obecności mutacji genu <i>MYD88</i> L265P (chromosomy 3p22.2) w materiale ze szpiku kostnego</li> <li>— Stężenia IgA i IgG (obniżone wartości predysponują do zwiększonej podatności na infekcje górnych dróg oddechowych)</li> <li>— Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy — jeśli są wskazania kliniczne i u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do leczenia</li> <li>— Badania wirusologiczne w kierunku HBV, HCV i HIV. U chorych na WM, w szczególności z towarzyszącą kriglobulinemią, może współistnieć zakażenie HCV. Z kolei u pacjentów, u których planuje się zastosowanie immunochemioterapii, należy ocenić status zakażenia HBV, tj. HBsAg i HbcAb. U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wirerii</li> </ul>
Badania dodatkowe (jeśli są wskazania kliniczne)
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Aktywność LDH, liczba retikulocytów, obecność zimnych aglutynin, odczyn Coombsa (nie-dokrwistość autoimmunohemolityczna z ciepłymi lub zimnymi przeciwciałami)</li> <li>— Badania w kierunku kriglobulinemii</li> <li>— SV w przypadku podejrzenia zespołu nadlepkości</li> <li>— Badanie neurologiczne w kierunku obecności obwodowych neuropatii (dotyczy 20–25% chorych na WM)</li> <li>— Elektromiografia (neuropatia demielinizacyjna), anty-MAG, anty-GM1</li> <li>— Badania w kierunku nabytego zespołu von Willebranda</li> <li>— Badania w kierunku amyloidozy (biopsja tkanki tłuszczowej i trepanobiopsja szpiku z barwieniem czerwienią Kongo)</li> <li>— Stężenie NT-proBNP, aktywności troponin sercowych</li> <li>— Ilość białka w 24-godzinnej zbiórce moczu</li> <li>— Stężenie łańcuchów lekkich w surowicy (badanie nie jest rekomendowane w ramach rutynowej diagnostyki, jego rola wymaga dalszych badań)</li> <li>— Badanie cytogenetyczne techniką FISH: obecność del 6q21–25 (ok. 40% chorych); z różną częstością mogą występować inne aberracje cytogenetyczne, takie jak trisomia chromosomu 18 (15%), delecja 13q14 (13%), a u &lt; 10% pacjentów trisomia chromosomu 4 lub 12, delecja 17p13 (gen <i>TP53</i>), delecja 11q22 (gen <i>ATM</i>). Badanie cytogenetyczne nie jest rekomendowane jako rutynowe z wyjątkiem przypadków do różnicowania ze szpiczakiem plazmocytozowym IgM, w którym zwykle stwierdza się rearanżacje IgH (translokacje 14q32) nieobecne w przypadku WM</li> </ul>

IgM — immunoglobulina typu M; ASO-PCR (*allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy z allelo-specyficznymi oligonukleotydami; IgA — immunoglobulina typu A; i IgG — immunoglobulina typu G; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus nabytego niedoboru odporności; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa; SV (*serum viscosity*) — lepkość surowicy; anty-MAG (*myelin-associated glycoprotein*) — przeciwciała przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną; anty-GM1 — przeciwciała przeciwko gangliozydowi M1; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; IgH — immunoglobulina typu H

### 2.8.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

W biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku stwierdza się nacieczenie przez komórki LPL, tj. małe, pleomorficzne limfocyty B z limfoplazmocytowym/plazmatycznym różnicowaniem. Naciec może być rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, przeważnie międzybełczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tłuszczowych, zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów (pomocne w różnicowaniu z innymi nowotworami B-komórkowymi) [1, 2].

W badaniach cytogenetycznych wykonywanych techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) u 40–50% chorych stwierdza się obecność del 6q21–25 (*BLIMP-1*). Ponadto obserwuje się z różną częstością inne aberracje cytogenetyczne, takie jak trisomia chromosomu 18 (15%) czy delecja 13q14 (13%), a u mniej niż 10% pacjentów występują trisomia chromosomu 4 lub 12, delecja 17p13 (gen *TP53*), delecja 11q22 (gen *ATM*) [5].

Badanie cytogenetyczne nie jest rekomendowane jako rutynowe, z wyjątkiem przypadków różnicowania z PCM klasy IgM, w którym zwykle stwierdza się rearanżacje w genie kodującym łańcuch ciężki Ig (*IgH*) (translokacje 14q32), nieobecne w WM. Mutacja *MYD88 L265P* występuje u ponad 90% chorych na WM, natomiast nie obserwuje się jej u chorych na PCM [5, 6].

### 2.8.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia oraz nacieku LPL w BM [1, 2]. 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. Jeśli obecne są zimne aglutyniny/krioglobuliny, należy ponownie oznaczyć stężenie IgM po ogrzaniu surowicy do temperatury 37°C [4, 9].

Biorąc pod uwagę obecność określonych objawów klinicznych, stężenie białka monoklonalnego IgM oraz stopień nacieczenia szpiku kostnego, wyróżnia się objawową WM, bezobjawową WM, MGUS oraz zespoły chorobowe zależne od białka IgM (*IgM-related disorders*) (tab. 2.8.3) [11, 12]. Gammapatie IgM o nieustalonym znaczeniu są rozpoznawane u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM poniżej 3 g/dl, naciec LPL oceniony w trepanobiopsji szpiku poniżej 10% oraz prawidłowe stężenie hemoglobiny i prawidłową liczbę płytek krwi. Za bezobjawową WM uznaje się obecność co najmniej 10% nacieku LPL stwierdzanego w trepanobiopsji szpiku i/lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu co najmniej 3 g/dl, ale bez współistnienia objawów klinicznych i cech uszkodzenia narządów charakterystycznych dla WM. 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 komórki chłoniakowe. U takich osób rozpoznaje się tak zwane choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej manifestują się jako obwodowe neuropatie, krioglobulinemia, CHAD lub pierwotna amyloidoza. Białko

**Tabela 2.8.3. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM (na podstawie [11, 12])**

Kryteria	MGUS IgM	Bezobjawowa WM	Objawowa WM	Zespoły chorobowe zależne od IgM
Białko monoklonalne IgM	< 3 g/dl	≥ 3 g/dl	+	+
Nacieczenie szpiku	< 10%	≥ 10%	≥ 10%	±*
Objawy związane z naciekami chłoniaka	-	-	+	-
Objawy związane z IgM	-	-	±	+

\*Klon limfocytów B wykrywany metodami cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy przy braku morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka; MGUS IgM (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) — gammapatia IgM o nieustalonym znaczeniu; WM (*Waldenström macroglobulinemia*) — makroglobulinemia Waldenströma

IgM występuje u tych pacjentów zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku [11, 12].

W diagnostyce różnicowej WM należy uwzględnić PCM klasy IgM, MZL, 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. Tę ostatnią 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 *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)*, ale 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 bywa określenie mutacji *MYD88 L265P*, która występuje u chorych na WM, ale nie stwierdza się jej w PCM [8–12].

Różnicowanie między MZL, w szczególności śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*), a WM/LPL może być kłopotliwe. W SMZL dominuje splenomegalia, rzadko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych czy tkanki pozawęzłowej. W badaniu immunofenotypowym komórki SMZL, podobnie jak WM/LPL, 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 stwierdzana jest ekspresja CD25+ (88% v. 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 ustalenie rozpoznania (*patrz rozdz. 2.2*). 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*, a w SMZL stwier-

dza się del7q, +3q czy +5q. Mutacja *MYD88* L265P występuje u większości pacjentów z WM, a tylko u 10% chorych na SMZL [8–12].

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 występuje 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 *BCL2* [8–12].

### 2.8.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Nie stosuje się odrębnych klasyfikacji oceniających stopień zaawansowania WM. W przypadkach LPL ocena stopnia zaawansowania jest podobna jak w innych chłoniakach (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3).

### 2.8.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Uznanym wskaźnikiem prognostycznym jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM (IPSSWM, *International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*), który obejmuje pięć niekorzystnych czynników ryzyka: wiek powyżej 65 lat, stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek mniejsza lub równa 100 G/l, stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 7 g/dl. W zależności od liczby wyżej wymienionych czynników wyodrębniono grupy chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka oraz oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [13] (IIA). Wskaźnik IPSSWM nie powinien służyć do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego.

## 2.8.5. Leczenie

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli 2.8.4. Jeśli chory nie spełnia powyższych kryteriów, a jedynie wyniki badań laboratoryjnych wskazują na nieznaczne odchylenia (takie jak nieznaczne zmniejszenie stężenia Hb, ale  $> 10$  g/dl, lub umiarkowany wzrost stężenia IgM), to zaleca się regularną obserwację [11, 12]. Należy podkreślić, że we wcześniejszych rekomendacjach stężenie IgM, jeśli nie wiązało się z objawami klinicznymi, nie było wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Według zaleceń ESMO (*European School of Medical Oncology*) z 2019 roku stężenie IgM powyżej 60 g/l koreluje z ryzykiem szybkiego rozwoju zespołu nadlepkości (HVS, *hyperviscosity syndrome*), dlatego zostało uznane za wystarczający parametr do wdrożenia terapii [4].

Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 2–3 miesiące przez 1. rok od rozpoznania w celu ustalenia dynamiki choroby, a później, jeśli choroba jest stabilna, odstępy między wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe [4, 10, 11].

**Tabela 2.8.4. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma (źródła [4, 11])**

Wskazania kliniczne
Objawy ogólne związane z chorobą, w tym trwająca > 2 tygodni gorączka > 38°C bez uchwytej przyczyny i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy, i/lub osłabienie ( <i>fatigue</i> ) Objawy zespołu nadlepkkości Objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar $\geq$ 5 cm) Objawowa hepatomegalia i/lub splenomegalia Objawowa organomegalia i/lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki Objawowa neuropatia spowodowana WM
Wskazania laboratoryjne
Objawowa krioglobulinemia Choroba zimnych aglutynin Immunologiczna niedokrwistość hemolityczna i/lub immunologiczna małopłytkowość Nefropatia związana z WM Amyloidoza związana z WM Stężenie Hb $\leq$ 10 g/dl Liczba PLT < 100 G/l Stężenie IgM > 60 g/l

WM (*Waldenström macroglobulinemia*) — makroglobulinemia Waldenströma; Hb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi

### 2.8.5.1. Leczenie pierwszej linii

Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) oraz 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 późniejszym kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u pacjentów niebędących kandydatami do auto-HSCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy stężenia IgM, lecz także od występowania chorób towarzyszących [4, 10–12, 14]. Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych przedstawiono w tabeli 2.8.5.

Według IWWM-7 (7<sup>th</sup> *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*), IWWM-8 oraz ESMO w pierwszej linii leczenia u chorych *fit* kwalifikujących się do auto-HSCT może być stosowany schemat RCD (rytuksymab, deksametazon, cyklofosfamid), R-Bor  $\pm$  D (rytuksymab, bortezomib  $\pm$  deksametazon) lub R-B (rytuksymab, bendamustyna). Nie zaleca się już schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, wintystyna, prednizon) jako leczenia pierwszego wyboru [4, 11, 14].

Powyższe rekomendacje dotyczące przewagi immunochemioterapii RB nad R-CHOP opierają się na wynikach prospektywnego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania (StiL, *Study group indolent Lymphomas*) opublikowanego w 2013 roku, w którym porównywano oba schematy u chorych na chłoniaki indolentne i MCL [15]. Do bada-



**Tabela 2.8.5. Rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia wykazujących objawy chorych na makroglobulinemię Waldenströma według IWWM-7 (7<sup>th</sup> International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia), IWWM-8 oraz ESMO (European School of Medical Oncology) (na podstawie [4, 11, 14])**

<b>Chorzy fit, kwalifikujący się do auto-HSCT</b>	
Chorzy z małą masą guza (bez ciężkich cytopenii, HVS i organomegalii)	RCD (6 cykli) RB <sup>a</sup> (4–6 cykli) R-Bor-D (5 cykli) R-Bor (6 cykli) Ibrutinib <sup>c</sup> (420 mg/d.)
Chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia)	RB <sup>a</sup> (4–6 cykli) R-Bor-D (5 cykli) Ibrutinib <sup>c</sup> (420 mg/d.)
<b>Chorzy unfit</b>	
Chorzy z małą masą guza (bez ciężkiej cytopenii, HVS i organomegalii)	Fludarabina <i>p.o.</i> (6 cykli) RCD (6 cykli) Rytuksymab <sup>b</sup> (8 cykli) Ibrutinib <sup>b, c</sup> (420 mg/d.) Chlorambucyl (12 cykli)
Chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia)	Ibrutinib <sup>b, c</sup> (420 mg/d.) RB <sup>a, d</sup> (4 cykle)

<sup>a</sup>Bendamustyna jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w leczeniu I linii tylko u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin; <sup>b</sup>chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii; <sup>c</sup>lek nierefundowany w Polsce; <sup>d</sup>chorzy *unfit* mogą wymagać zmniejszenia dawki bendamustyny, zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) i/lub profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; HVS (*hyperviscosity syndrome*) — zespół nadlepkości; RCD — rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; RB — rytuksymab, bendamustyna; R-Bor — rytuksymab, bortezomib; R-Bor-D — rytuksymab, bortezomib, deksametazon; *p.o.* (*per os*) — doustnie

nia włączono łącznie 549 chorych, w tym 41 chorych na WM/LPL (22 w grupie z RB i 19 z R-CHOP). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i wykazanie, że u chorych leczonych RB PFS nie jest krótsze o więcej niż 10% niż u pacjentów leczonych R-CHOP (badanie *non-inferiority*). Przy medianie obserwacji wynoszącej 45 miesięcy dla chorych na WM/LPL mediana PFS w grupie RB wynosiła 69,5 miesiąca, a w grupie R-CHOP — 28,1 miesiąca ( $p = 0,0033$ ). Dla całej grupy 549 chorych nie było statystycznych różnic w zakresie OS między dwoma schematami leczenia, a mediana OS w żadnej z grup jeszcze nie osiągnięto [15] (IA). Należy jednak podkreślić, że bendamustyna w Polsce jest refundowana w leczeniu pierwszej linii tylko u chorych na WM z przeciwwskazaniami do stosowania schematów zawierających antracykliny. Immunochemioterapia RB jest dobrze tolerowana nawet przez starszych chorych, a mielosupresja i infekcje są rzadziej obserwowane niż w przypadku stosowaniu analogów puryn. U chorych starszych oraz pacjentów z niewydolnością nerek należy pamiętać o zmniejszeniu dawki bendamustyny [4, 14].

W pierwszej linii leczenia rekomenduje się również schemat R-Bor ± D, szczególnie u chorych z wysokim stężeniem IgM, z objawowym HVS, krioglobulinemią, CHAD, amyloidozą i niewydolnością nerek lub u chorych młodych, u których wskazane jest unikanie

analogów puryn i leków alkilujących [4, 11, 14]. Według rekomendacji IWWM-8 zaleca się stosowanie bortezomibu podskórnym, raz w tygodniu ze względu na istotnie mniejszą neurotoksyczność w porównaniu ze schematami, w których bortezomib stosowano 2 razy w tygodniu [14]. W badaniu II fazy 26 chorych na WM otrzymywało bortezomib w schemacie raz w tygodniu (dni 1., 8., 15.) w dawce 1,6 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* przez 6 cykli co 28 dni w połączeniu z rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* co tydzień (dni 1., 8., 15. i 22.) w 1. i 4. cyklu. Odsetek odpowiedzi wynosił 88%, w tym 65% chorych uzyskało tak zwaną większą odpowiedź (MRR [CR + PR], *major response rate*) [16] (IIB). Prawdopodobieństwo 1-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) osiągnęło 79% chorych. Nie obserwowano neurotoksyczności w stopniu 3. lub 4. według WHO, a neutropenię 3.–4. stopnia według WHO odnotowano u 12% pacjentów [16]. W przypadku stosowania bortezomibu, podobnie jak w PCM, zaleca się profilaktykę przeciw infekcjom wywołanym przez *Herpes zoster* [11, 14]. Trwają dwa randomizowane badania służące porównaniu skuteczności R-Bor-C (rytuksymab, bortezomib, cyklofosfamid) odpowiednio z RFC (rytuskumab, fludarabina, cyklofosfamid) i RCD w pierwszej linii leczenia u chorych na WM [14].

Leczenie pierwszej linii według schematu RCD jest skuteczne oraz bezpieczne i może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii [4, 11, 14]. Schemat RCD zaleca się w szczególności u pacjentów z cytopeniami towarzyszącymi WM, choć brakuje randomizowanych badań, w których porównano by RCD z innymi schematami immunochemioterapii. W badaniu opublikowanym w 2007 roku Dimopoulos i wsp. [16] (IIA) stosowali RCD u 72 dotychczas nieleczonych chorych na WM. Schemat RCD składał się z następujących leków: deksametazon 20 mg dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) (dzień 1.), następnie rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* (dzień 1.) oraz doustnego cyklofosfamidu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> 2 razy/dobę w dniach 1.–5. (łączna dawka cyklofosfamidu wynosiła 1000 mg/m<sup>2</sup>). Cykle powtarzano co 21 dni, maksymalnie do 6 cykli. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 83% chorych, w tym u 7% uzyskano całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*), u 67% — częściową odpowiedź (PR, *partial response*), a u 9% minimalną odpowiedź (MR, *minimal response*). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 4,1 miesiąca, a 2-letnie PFS osiągnęło 80% chorych. Szacowane prawdopodobieństwo 2-letniego OS związanego z WM wynosiło 90%. Leczenie było dobrze tolerowane, jedynie u 9% pacjentów obserwowano neutropenię III–IV stopnia według klasyfikacji WHO [17].

Chemioterapia oparta na fludarabinie nie jest rekomendowana w leczeniu pierwszej linii u chorych kwalifikujących się do auto-HSCT, stanowi natomiast opcję leczenia dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym z nawrotem czy opornością choroby [4, 11, 14]. W przypadku osób starszych będących kandydatami do monoterapii lekami doustnymi IWWM-7 i IWWM-8 podkreśla przewagę fludarabiny nad chlorambucylem [11, 14, 18]. W pierwszym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy porównywano monoterapię chlorambucylem z fludarabiną u 339 nieleczonych chorych na WM [18] (IA). Chlorambucyl stosowano doustnie w dawce 8 mg/m<sup>2</sup>/dobę (u chorych > 75. rż. — 6 mg/m<sup>2</sup>) przez 10 kolejnych dni, w cyklach 28-dniowych, maksymalnie do 12 cykli. Z kolei fludarabinę podawano doustnie w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>/dobę (u chorych > 75. rż. 30 mg/m<sup>2</sup>) przez 5 kolejnych dni, w cyklach 28-dniowych, maksymalnie 6 cykli. Łączny odsetek odpowiedzi

wynosił 46% i 36% w grupach otrzymujących odpowiednio fludarabinę i chlorambucyl ( $p = 0,07$ ), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 38,5 miesiąca i 21 miesięcy ( $p = 0,0024$ ). Przy medianie obserwacji trwającej 36 miesięcy mediana PFS u chorych leczonych fludarabiną lub chlorambucylem wynosiła odpowiednio 38 i 27 miesięcy ( $p = 0,015$ ). Wśród pacjentów otrzymujących fludarabinę mediana OS nie została osiągnięta, a w grupie z chlorambucylem wynosiła 70 miesięcy ( $p = 0,014$ ) [18].

Rytuksymab w monoterapii, w pierwszej linii leczenia, jest zalecany u pacjentów z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością IgM, w szczególności z neuropatią, a także u pacjentów starszych, z licznymi chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii [4, 11, 14].

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest obecnie rekomendowane ani po zakończeniu leczenia pierwszej linii, ani kolejnej [4, 11, 14].

U wszystkich chorych z objawami HVS przed rozpoczęciem immunochemioterapii należy wykonać plazmaferezę [4, 10–12, 14]. Zaleca się również zabiegi plazmaferezy przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem, aby zapobiec wystąpieniu objawów zespołu *flare*, w szczególności u chorych ze stężeniem IgM powyżej 4 g/dl [11, 14].

W rekomendacjach ESMO z 2019 umieszczono ibrutynib, który jest zalecany w monoterapii w dawce 420 mg/dobę zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w nawrocie lub oporności choroby [4, 7]. Ibrutynib uzyskał rejestrację EMA (*European Medicines Agency*) w pierwszej linii leczenia chorych na WM niekwalifikujących się do immunochemioterapii oraz u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Ibrutynib w tych wskazaniach nie jest jeszcze refundowany w Polsce.

W 2018 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania III fazy, w którym u 150 chorych na WM zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia stosowano rytuksymab w połączeniu z ibrutynibem lub z placebo [19] (IA). Wykazano, że u chorych dotychczas nieleczonych 2-letnie PFS osiągnęło 84% pacjentów leczonych rytuksymabem z ibrutynibem w porównaniu z 59% chorych otrzymujących rytuksymab z placebo [19].

Leczenie chorych na LPL wydzielającego inne białko monoklonalne niż IgM jest podobne jak dla WM, ale u takich pacjentów znacznie rzadziej obserwuje się HVS czy obwodowe neuropatie. Z kolei podejście terapeutyczne do LPL niewydzielającego powinno być takie jak w FL (*patrz rozdz. 2.11*).

### 2.8.5.2. Choroba oporna lub nawrotowa

W przypadku chorych z nawrotem lub opornością rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami [4, 11, 14]. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT. Według rekomendacji ESMO u chorych opornych na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok rekomenduje się monoterapię ibrutynibem [20]. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat, ESMO zaleca również ibrutynib lub schematy immunochemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej. Z kolei u chorych, u których nawrót WM wystąpi po 3 latach, można powtórzyć stosowany wcześniej schemat immunochemioterapii lub zastosować schemat alternatywny albo ibrutynib [4].

Schematy immunochemioterapii, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia, są takie, jak w pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-Bor, R-Bor-D [4, 11, 14]. Na podstawie cytowanego wcześniej badania III fazy wysoką skuteczność u chorych z nawrotem WM wykazuje rytuksymab w połączeniu z ibrutynibem, obniża ryzyko progresji lub zgonu o 83% w porównaniu z pacjentami leczonymi rytuksymabem z placebo [19].

U chorych z nawrotem WM skuteczność wykazuje również rytuksymab w połączeniu z fludarabiną ± cyklofosfamidem (FR, FCR), ale należy pamiętać o potencjalnej toksyczności takiego leczenia, głównie zwiększonego ryzyka cytopenii i infekcji [4, 11, 14]. Należy unikać podawania leków uszkadzających krwiotwórcze komórki macierzyste (HSC, *hematopoietic stem cells*), szczególnie u chorych, u których nie przeprowadzono wcześniejszej mobilizacji HSC. Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te przy włączaniu leczenia pierwszej linii [4, 10, 12, 14]. Przed każdym leczeniem reindukującym zaleca się wykonanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku. Pozwala to ocenić wielkość nacieku LPL i powtórnie potwierdzić ekspresję antygenu CD20 na komórkach chłoniaka, która może zostać utracona u chorych wcześniej leczonych rytuksymabem.

Dużą skuteczność w leczeniu nawrotowych lub opornych postaci WM obserwowano w badaniu, w którym 71 wcześniej leczonym chorym na WM podawano R-B [20] (IIA). Rytuksymab stosowano w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniu 1. lub 2., a bendamustynę w dawce od 50 do 90 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1. i 2., maksymalnie do 6 cykli. Uzyskano MRR u 75% chorych, a mediana PFS nie została osiągnięta przy 19-miesięcznym okresie obserwacji. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była neutropenia w stopniu 3. lub 4. według WHO, którą odnotowano u 13% chorych [21].

Leki immunomodulujące, takie jak talidomid i lenalidomid, w połączeniu z rytuksymabem oceniano w jednoośrodkowych badaniach II fazy u chorych na WM w leczeniu pierwszej linii lub kolejnej. Chociaż obserwowane MRR były wysokie — 64% dla schematu RT (rytuksymab, talidomid) i 25% dla RL (rytuksymab, lenalidomid) — odnotowano wysoką częstość neurotoksyczności w stopniu II lub wyższym według klasyfikacji WHO (44%) u chorych leczonych RT oraz niedokrwistość w stopniu II lub III według WHO u 56% chorych leczonych RL [10, 11, 14] (IIB).

Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż trzy linie leczenia, lub pacjenci z chemiooporną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z auto-HSCT. Obecnie brakuje perspektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT oraz określałyby miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM, ale większość autorów rekomenduje wykonanie auto-HSCT w pierwszym nawrocie choroby [4, 10–12, 14]. Należy jednak podkreślić, że według rekomendacji IWWW-7 i IWWW-8 auto-HSCT można także rozważać jako konsolidację leczenia pierwszej linii u młodych chorych z wysokim ryzykiem według IPSSWM i podwyższoną aktywnością LDH [11, 14].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontek-

ście 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 agresywnym przebiegiem choroby (krótkie PFS, transformacja w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B), w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby [4, 10–12, 14].

### 2.8.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Obecnie obowiązujące kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na WM uwzględniają stężenie IgM w surowicy krwi, nacieczenie BM i innych narządów przez komórki chłoniakowe oraz związane z tym objawy kliniczne (tab. 2.8.6) [4, 10, 22]. Przy rozpoczęciu leczenia przeciwciałami anti-CD20 obserwuje się paradoksalne zwiększenie stężenia IgM i wzrost lepkości surowicy (tzw. IgM *flare*), co może być przyczyną błędnie rozpoznanej

**Tabela 2.8.6. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na makroglobulinemię Waldenströma (na podstawie 6<sup>th</sup> *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia* [22])**

Odpowiedź	Kryteria
CR*	Brak białka monoklonalnego IgM w immunofiksacji surowicy Prawidłowe stężenie IgM w surowicy Całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii Ustąpienie objawów związanych z WM Morfologicznie prawidłowy szpik w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji
VGPR	Zmniejszenie o co najmniej 90% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego Całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii Brak nowych objawów związanych z aktywną WM
PR	Zmniejszenie o 50% lub więcej, ale mniej niż 90% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego Zmniejszenie limfadenopatii i organomegalii Brak nowych objawów związanych z aktywną WM
MR	Zmniejszenie o 25% lub więcej, ale mniej niż 50% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego Brak nowych objawów świadczących o aktywnej WM
SD	Zmniejszenie o mniej niż 25% lub zwiększenie o mniej niż 25% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego Bez progresji limfadenopatii czy organomegalii Brak nowych objawów związanych z WM
PD	Zwiększenie o 25% lub więcej stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do najniższego stężenia uzyskanego po leczeniu** oraz potwierdzenie tego wyniku po upływie 3 tygodni i/lub Progresja klinicznych objawów związanych z WM

\*Wszystkie kryteria muszą być spełnione i potwierdzone po upływie 6 tygodni; \*\*w przypadku PD wymagany jest bezwzględny wzrost stężenia białka monoklonalnego IgM o więcej niż 0,5 g/dl, jeśli wzrost stężenia IgM jest jedynym kryterium PD; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; WM (*Waldenström macroglobulinemia*) makroglobulinemia Waldenströma; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; MR (*minor response*) — mniejsza odpowiedź; SD (*stable disease*) stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby

progresji choroby. Należy również podkreślić, że u chorych na WM, szczególnie tych leczonych analogami zasad purynowych i rytuksymabem, występuje opóźniona odpowiedź na leczenie, a najlepsza odpowiedź może nie zostać osiągnięta przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia [10–12, 14, 22].

W przypadku LPL obowiązują te same kryteria, co w przypadku chłoniaków FDG (*fluorodeoxyglucose*)-nieawidnych (patrz tab. 2.3.3 w rozdz. 2.3).

## 2.8.6. Obserwacja po leczeniu

Nie ma odrębnych zaleceń dotyczących obserwacji chorych na WM/LPL po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. Pacjenci powinni być obserwowani do kolejnego nawrotu/progresji choroby i oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne, badania obrazowe) w podobnych odstępach czasowych jak chorzy na FL (patrz rozdz. 2.11).

## 2.8.7. Rokowanie

Makroglobulinemia Waldenströma ma zwykle wieloletni i powolnie postępujący przebieg kliniczny, ale u części pacjentów przebiega gwałtownie i rokowanie jest złe. Zależy ono od grupy ryzyka według IPSSWM (tab. 2.8.7). Przy obecnie dostępnych metodach terapii WM jest uważana za chorobę nieuleczalną. Medianę OS liczoną od momentu rozpoznania WM oszacowano u młodych chorych na 10 lat, ale u starszych pacjentów jest krótsza, głównie z powodu powikłań chorób niezwiązanych z WM [23]. Ryzyko transformacji w chłoniaka agresywnego lub rozwinięcia się zespołu mielodysplastycznego nie jest wysokie i obserwuje się je odpowiednio u 2–6% oraz 1–6% chorych na WM. Natomiast wtórne nowotwory lite rozpoznaje się u 16–20% chorych, szczególnie w starszym wieku [24, 25].

## 2.8.8. Szczególne sytuacje kliniczne

### 2.8.8.1. Zespół nadlepkości

Zespół nadlepkości jest zagrażającym życiu powikłaniem występującym u 10–30% chorych na WM. Wywołuje go obecność białka monoklonalnego IgM o masie cząsteczkowej 925 kDa i budowie pentameru z tendencją do polimeryzacji. Objawy kliniczne HVS

**Tabela 2.8.7. Stratyfikacja chorych według IPSSWM (*International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*) (źródło [13])**

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 (*overall survival*) — przeżycie całkowite

pojawiają się zwykle rzadko, jeśli stężenie IgM wynosi poniżej 40 g/l. Początkowo objawy mogą być niespecyficzne, takie jak uogólnione osłabienie i zawroty głowy. Następnie dołączają się zaburzenia widzenia (pogorszenie ostrości wzroku), bóle głowy, upośledzenie słuchu, krwawienia z jamy nosowo-gardłowej, zaburzenia równowagi i ataksja. W przypadkach ostrego HVS mogą występować zaburzenia świadomości, otępienie, encefalopatia, a nawet śpiączka. W klasycznym badaniu dna oka stwierdza się poszerzenie naczyń żylnych siatkówki (*sausaging*), wysięki i krwawienia do siatkówki oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci ze stężeniem IgM powyżej 50 g/l są w grupie wysokiego ryzyka rozwinięcia się HVS i powinni być dokładnie monitorowani pod kątem występowania wymienionych objawów. U takich chorych należy ponadto wykonać badanie dna oka oraz oznaczać lepkość surowicy (SV, *serum viscosity*). Co prawda, nie wykazano bezpośredniej i prostej korelacji między SV a objawami klinicznymi, jednak zaobserwowano, że u chorych z SV poniżej 4 mPa × s (norma ≤ 1,5 mPa × s) zwykle nie występują objawy HVS [8–12].

Najlepszym parametrem świadczącym o objawowym HVS, który stanowi wskazanie do rozpoczęcia plazmaferezy, jest występowanie opisanych już zmian w siatkówce oka.

Zwykle 2–3 zabiegi plazmaferezy pozwalają na zmniejszenie stężenia białka IgM o 30–60%. Plazmaferezy prowadzą do wycofania się zmian o charakterze retinopatii towarzyszących HVS. Po uzyskaniu redukcji białka IgM i ustąpieniu objawów klinicznych przy użyciu plazmaferezy należy rozpocząć leczenie pierwszej linii zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli 2.8.5 [4, 11, 14] (IIA). Trzeba jednak pamiętać, że zastosowanie w monoterapii rytuksymabu może spowodować u 30–70% chorych na WM przemijający wzrost stężenia IgM i tak zwane objawy zespołu *flare*. Jeśli planuje się leczenie rytuksymabem u chorych z SV powyżej 3,5 mPa × s lub stężeniem IgM 40 g/l albo większym, rekomenduje się wyprzedzające plazmaferezy, aby zapobiec objawom zespołu IgM *flare* [10–12, 14] (IIIA). Uważa się, że pojawienie się zespołu *flare* wynika z uwalniania interleukiny 6 (IL-6) z pobudzonych monocytów. Można zmniejszyć częstość występowania zespołu *flare* poprzez zastosowanie immunoterapii w połączeniu z chemioterapią podawaną przed rytuksymabem lub pominięcie rytuksymabu w pierwszym lub w pierwszym i drugim cyklu leczenia [10–12, 14].

### 2.8.8.2. Zespoły chorobowe zależne od IgM

Innego podejścia terapeutycznego wymagają także chorzy na WM z tak zwanymi zespołami chorobowymi związanymi z obecnością monoklonalnego białka IgM, takimi jak: obwodowe neuropatie, kriglobulinemia, CHAD 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. Monoklonalne białko IgM ma wówczas właściwości autoprzeciwiacza skierowanego przeciwko różnym antygenom wchodzącym w skład osłonek mielinowych nerwów, determinant immunoglobulin oraz antygenów zlokalizowanych na krwinkach czerwonych [8–12].

### 2.8.8.2.1. Neuropatie obwodowe

U 20–25% 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 obserwuje się obwodową, dystalną i symetryczną neuropatię demielinizacyjną o charakterze czuciowo-ruchowym. Główne objawy to parestezje (mrowienia, drętwienia), ubytki czucia, bóle, zaburzenia równowagi, ataksja czy atrofia mięśni kończyn w zaawansowanych stadiach choroby [8–12].

W typowych przypadkach IgM jest skierowane przeciwko glikoproteinie związanej z mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), ale może być również autoprzeciwiactwem glikolipidów, takich jak sulfatydy czy gangliozyd M1 (GM1). Należy podkreślić, że wykrycie anti-MAG w surowicy krwi ma jedynie znaczenie diagnostyczne, do tej pory nie wykazano bowiem korelacji pomiędzy mianem przeciwciał anti-MAG a ciężkością neuropatii czy przewidywaną odpowiedzią na leczenie. Nie wszystkie obwodowe neuropatie występujące u chorych na WM są bezpośrednio wywołane paraproteiną IgM, a brak anti-MAG, anti-GM1 czy przeciwciał przeciwko sulfatydom też nie wyklucza rozpoznania neuropatii IgM. Inne rzadsze przyczyny neuropatii IgM występujące u chorych na WM to uszkodzenie nerwów obwodowych przez złogi amyloidu, krioglobuliny czy bezpośrednie naciekanie przez komórki chłoniakowe [8–12].

U pacjentów z ciężką lub szybko postępującą neuropatią leczenie należy rozpocząć od plazmaferez (co tydzień przez 2–3 miesiące), a następnie jako leczenie konsolidujące zaleca się włączenie immunochemioterapii opartej na rytuksymabie, w schematach takich, jak: RF (rytuksymab, fludarabina) — skuteczny, ale toksyczny, RCD — bezpieczny, ewentualnie R-B — pojedyncze badania u chorych z neuropatiami IgM [9, 11, 12] (IIIA). Wybór chemioterapii powinno się uzależniać od stanu ogólnego chorego, chorób towarzyszących i klirensu kreatyniny. U pacjentów z neuropatią IgM umiarkowaną do ciężkiej podkreśla się przewagę schematu RF nad samym rytuksymabem, ale u chorych z łagodną, powolnie postępującą neuropatią w pierwszej linii leczenia rekomenduje się monoterapię rytuksymabem [9, 11, 12] (IIIA). U chorych z neuropatią zalecane jest leczenie objawowe oparte na gabapentynie, pregabalinie czy duloksetynie [9, 12].

### 2.8.8.2.2. Krioglobulinemia

Krioglobuliny, czyli immunoglobuliny ulegające precypitacji pod wpływem zimna, występują u około 1% osób, u których stwierdza się obecność monoklonalnego białka w surowicy krwi. U chorych na WM monoklonalna IgM, najczęściej typu kappa, może działać jako autoprzeciwiactwo skierowane przeciwko fragmentom Fc poliklonalnych IgG (krioglobulinemia typu II). Powstają wówczas kompleksy immunologiczne IgM–IgG o aktywności czynnika reumatoidalnego, które z powodu swoich rozmiarów i ograniczonej rozpuszczalności ulegają krioprecypitacji. Kompleksy immunologiczne przylegają do ściany drobnych naczyń i aktywują układ dopełniacza. Skutkiem tych procesów może być zapalenie drobnych naczyń skóry, nerek, wątroby i nerwów obwodowych. Najczęstsze objawy krioglobulinemii obserwowane u pacjentów z WM to plamica, owrzodzenia skóry, zapalenie naczyń, zapalenia stawów, obwodowa neuropatia, krwiomocz i kłębuszkowe zapalenie nerek [8, 9, 11, 12, 26].



U chorych z ciężką krioglobulinemią zaleca się rozpoczęcie terapii od wykonania plazmaferez, a następnie kontynuowanie leczenia systemowego. Wcześniej w objawowej krioglobulinemii stosowano glikokortykosteroidy i/lub leki alkilujące [8, 9, 11, 26] (IIIA). W ostatnio opublikowanych wynikach prospektywnego wieloośrodkowego badania wykazano lepszą kontrolę choroby po podawaniu rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* co tydzień przez 4 tygodnie i glikokortykosteroidów. W przypadku krioglobulinemii towarzyszącej objawowej WM zaleca się immunochemioterapię zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli 2.8.5 [4, 11, 14] (IIIA). U części chorych krioglobulinemia typu II może się rozwijać na podłożu infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i w takich przypadkach należy prowadzić leczenie przyczynowe interferonem  $\alpha$  i rybawiryną.

### 2.8.8.2.3. Choroba zimnych aglutynin

Choroba zimnych aglutynin jest rzadko występującą postacią niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, w której autoprzeciwciała reagują z antygenem I/i krwinek czerwonych w temperaturze poniżej 37°C, prowadząc do ich aglutynacji i lizy. W CHAD hemoliza jest wewnątrznaczyniowa i zaostrza się po ekspozycji na zimno. Choroba zimnych aglutynin występuje u mniej niż 10% chorych na WM; w większości przypadków miano zimnych aglutynin przekracza wartość 1:1000. Monoklonalne białko IgM, zwykle zbudowane z łańcucha lekkiego kappa, reaguje z antygenami I/i, powodując aktywację dopełniacza, najczęściej do składnika C3b. W CHAD hemoliza jest zwykle przewlekła i umiarkowana, ale zaostrza się po ekspozycji na zimno. Rzadko stężenie hemoglobiny osiąga wartości poniżej 7 g/dl, rzadko też dochodzi do hemoglobinurii. Aglutynacja krwinek czerwonych w drobnych, obwodowych naczyniach prowadzi do akrocyanozy, objawów zespołu Raynauda i siności siatkowatej (*livedo reticularis*) [8, 9, 11].

U chorych z ciężką krioglobulinemią czy ciężkimi cytopeniami wynikającymi z obecności zimnych aglutynin zaleca się rozpoczęcie terapii od wykonania plazmaferez, a następnie kontynuowanie leczenia systemowego zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli 2.8.5 [4, 11, 14] (IIA). U chorych z objawową CHAD i niedokrwistością zależną od przetoczeń należy włączyć leczenie systemowe. Zaobserwowano, że wcześniej stosowane metody terapii, takie jak: glikokortykosteroidy, leki alkilujące, azatiopryna, interferon czy splenektomia, nie są skuteczne u pacjentów z CHAD [8, 9, 11]. W dwóch niezależnych badaniach wykazano natomiast, że monoterapia rytuksymabem (podawanym w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* co tydzień przez 4 tyg.) umożliwiła uzyskanie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi u 45–60% chorych, w tym głównie PR, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 11 miesięcy [8, 9, 11] (IIA).

W 2010 roku opublikowano wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania, w którym 29 pacjentów z CHAD otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1., 29., 57. i 85. oraz doustną fludarabinę w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., 29.–34., 57.–61. i 85.–89. [27]. Łączny odsetek odpowiedzi wyniósł 76% (w tym 21% chorych uzyskało CR, a 55% — PR, mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 66 miesięcy). Dlatego też u pacjentów z CHAD, którzy wymagają leczenia, IWWW-7 rekomenduje schemat RF — ma on przewagę nad monoterapią rytuksymabem [11, 27] (IIA). Należy jednak wziąć pod uwagę potencjalną toksyczność schematu FR. W razie przeciwwskazań

do leczenia fludarabiną można rozważyć włączenie innych schematów, takich jak RCD, R-Bor-D czy R-B [4, 12, 14].

#### 2.8.8.2.4. Inne

W rzadkich przypadkach autoprzeciwciała 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 [8, 9, 11].

### Piśmiennictwo

1. Swerdlow S., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017.
3. Wang H., Chen Y., Li F. i wsp. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population based study. *Cancer* 2012; 118: 3793–3800.
4. Kastritis E., Leblond V., Dimopoulos M.A. i wsp. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019; 30: 860–862.
5. Braggio E., Philipsborn C., Novak A. i wsp. Molecular pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2012; 97: 1281–1290.
6. 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.
7. Treon S.P., Tripsas C.K., Meid K. i wsp. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1430–1440.
8. Ghobrial I.M. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 586–594.
9. D'Souza A., Ansell S., Reeder C., Gertz M.A. Waldenström macroglobulinaemia: the key questions. *Br. J. Haematol.* 2013; 162: 295–303.
10. Dostępne na: NCCN v.3 2019 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf). Data dostępu: 16.12.2019 r.
11. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Owen R.G. i wsp. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWW-7 consensus. *Blood* 2014; 124: 1404–1411.
12. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2019; 94: 266–276.
13. Morel P., Duhamel A., Gobbi P. i wsp. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163–4170.
14. Leblond V., Kastritis E., Advani R. i wsp. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2016; 128: 1321–1328.
15. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–1210.
16. Ghobrial I.M., Xie W., Padmanabhan S. i wsp. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am. J. Hematol.* 2010; 85: 670–674.
17. Dimopoulos M.A., Anagnostopoulos A., Kyrtonis M.C. i wsp. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3344–3349.

18. Leblond V., Johnson S., Chevret S. i wsp. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasma-cellular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 301–307.
19. Dimopoulos M.A., Tedeschi A., Trotman J. i wsp.; iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 2399–2410.
20. Dimopoulos M.A., Trotman J., Tedeschi A. i wsp.; iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 241–250.
21. Tedeschi A., Picardi P., Ferrero S. i wsp. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. *Leuk. Lymphoma* 2015; 56: 2637–2642.
22. Owen R.G., Kyle R.A., Stone M.J. i wsp. VI<sup>th</sup> International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the VI<sup>th</sup> International Workshop. *Br. J. Haematol.* 2013; 160: 171–176.
23. Kastritis E., Kyrstsonis M.C., Morel P. i wsp. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 2015; 100: e446–e449.
24. Leleu X., Soumerai J., Roccaro A. i wsp. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 250–255.
25. Castillo J.J., Olszewski A.J., Hunter Z.R. i wsp. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the SEER database. *Cancer* 2015; 121: 2230–2236.
26. Terrier B., Krastinova E., Marie I. i wsp. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2011; 119: 5996–6004.
27. Berentsen S., Randen U., Vagan A.M. i wsp. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010; 116: 3180–3184.