

Makroglobulinemia Waldenströma — diagnostyka i leczenie

Waldenström macroglobulinemia: diagnosis and treatment

Krzysztof Giannopoulos^{1, 2} 

¹Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Oddział Hematologiczny Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Giannopoulos K. Waldenström macroglobulinemia: diagnosis and treatment. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (3–4): 89–96, DOI: 10.5603/HCPa2022.0014.
Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Makroglobulinemię Waldenströma, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku, definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozowego zajmującego szpik kostny z gammopatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego. Jest to rzadka choroba limfoproliferacyjna o charakterystycznych cechach klinicznych. Charakterystyka diagnostyczna w WM uległa istotnej zmianie wraz z odkryciem dwóch markerów molekularnych: MYD88 i CXCR4. Status mutacyjny tych markerów zarówno wpływa na obraz kliniczny, jak i wykazał implikacje terapeutyczne. Wybór leczenia w WM ściśle zależy od wieku pacjenta, ryzyka wystąpienia neuropatii związanej z leczeniem, ryzyka immunosupresji czy wtórnych nowotworów złośliwych. Krajobraz terapeutyczny poszerzył się w ostatnich latach, a zatwierdzenie ibrutynibu oraz ostatnio zanubrutynibu stanowi istotny krok naprzód w kierunku bardziej skutecznej terapii tej choroby.

Słowa kluczowe: makroglobulinemia Waldenströma, chłoniak limfoplazmocytowy, białko monoklonalne klasy IgM, inhibitor BTK, ibrutynib, zanubrutynib, rytuksymab

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 132–140

Abstract

Waldenström macroglobulinemia (WM), according to the 2017 World Health Organization classification, is defined as the co-occurrence of lymphoplasmacytic lymphoma involving the bone marrow with monoclonal gammopathy of the IgM class regardless of the concentration of monoclonal protein. It is a rare lymphoproliferative disease with distinctive clinical features. Diagnostic characteristics in WM have changed significantly with the discovery of two molecular markers: MYD88 and CXCR4. The mutational status of these markers both affects clinical presentation and has shown therapeutic implications. The choice of treatment in WM is closely dependent on the patient's age, risk of treatment-related neuropathy, and risk of immunosuppression or secondary malignancies.

Adres do korespondencji: Krzysztof Giannopoulos, Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20–090 Lublin, tel. +48 81 448 66 32, +48 81 454 12 22, faks +48 81 448 66 34, e-mail: krzysztof.giannopoulos@gmail.com

The therapeutic landscape has broadened in recent years, and the approvals of ibrutinib and zanubrutinib represent a significant step forward toward better management of the disease.

Key words: Waldenström macroglobulinemia, lymphoplasmacytic lymphoma, monoclonal immunoglobulin M (IgM), BTK inhibitor, ibrutinib, zanubrutinib, rituximab

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 132–140

Wprowadzenie

Chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje on szpik kostny, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego się również charakteryzować plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym [1]. Większość przypadków LPL przebiega z produkcją białka monoklonalnego klasy IgM, co spełnia kryteria makroglobulinemii Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*), a jedynie u mniej niż 5% chorych na LPL stwierdza się obecność białka monoklonalnego klas IgA, IgG lub typ niewydzielający LPL [2, 3]. Obecność LPL lub WM w rodzinie pacjenta potwierdzono w 4,3% przypadków, a rodzinne występowanie wiąże się z gorszym rokowaniem [4].

Rozpoznanie

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 szpiku kostnym [2, 3]. Naciek może mieć charakter rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, zwykle międzybełczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tucznych zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów. Badanie szpiku kostnego musi być poparte badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej i/lub immunohistochemiczną. Pomocne przy rozpoznaniu WM, a szczególnie przy różnicowaniu z innymi chłoniakami, są badania genetyczne. Mutacja *MYD88 L265P* występuje u ponad 90% chorych na WM, a w genie *CXCR4* u 30–40% chorych. U 40–50% chorych na WM stwierdza się del 6q21-25 (*BLIMP-1*), którą bardzo rzadko obserwuje się w innych nowotworach układu chłonnego. U chorych na WM nie wykazano korelacji między stężeniem białka IgM a stopniem nacieku szpiku przez komórki chłoniaka. 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. Białko Bence-Jonesa jest obecne w moczu chorych na WM, ale jego dobowe wydalanie zwykle nie przekracza 1 g, dlatego nie zaleca się rutynowo elektroforezy moczu u większości pacjentów z WM. Oznaczanie stężenia łańcuchów lekkich w surowicy, które jest obligatoryjne u chorych na PCM, nie jest bezwzględnie potrzebne w rutynowej diagnostyce WM. Leleu i wsp. [5] wykazali wpływ stężenia łańcuchów lekkich w surowicy chorych na WM na czas wystąpienia progresji choroby i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, ale ich prognostyczna rola wymaga dalszych badań.

Obraz kliniczny

Można wyróżnić dwie główne kategorie objawów MW — objawy związane z nacieczeniem komórek chłoniaka na szpik kostny i inne narządy i/lub obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (tab. 1) [6, 7]. 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 ze-

Tabela 1. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma (opracowano na podstawie [6, 7])

Przyczyna	Objawy
Nacieczenie przez komórki chłoniaka	<ul style="list-style-type: none"> • Cytopenie • Objawy ogólne (gorączka, nocne poty, utrata masy ciała) • Powiększenie węzłów chłonnych • Powiększenie śledziony, wątroby
Białko monoklonalne IgM	<ul style="list-style-type: none"> • Zespół nadlepkoci • Krioglobulinemia • Choroba zimnych aglutynin • Neuropatia • Amyloidoza

Tabela 2. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM (wg [3])

Kryterium	MGUS IgM	Bezobjawowa WM	Objawowa WM	Zespoły chorobowe zależne od IgM
Białko monoklonalne IgM	< 30 g/l	≥ 30 g/l	+	+
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

społu 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 (CAD, *cold agglutinin disease*) czy amyloidoza [5, 6]. W bardzo rzadkich przypadkach WM obserwuje się nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej), które klinicznie mogą się objawiać kaszlem, dusznością lub dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej. Nacieki w jelitach mogą być przyczyną zespołu złego wchłaniania, manifestując się jako biegunki lub krwawienia, a nacieki w ośrodkowym układzie nerwowym określane są mianem zespołu Binga-Neela. Zespół ten charakteryzuje się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki. Zwykle jest on związany z długo trwającym HVS, w którego przebiegu dochodzi do zwiększenia przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek chłoniakowych [5, 6].

Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością monoklonalnego białka IgM

Wśród pacjentów z dyskracjami plazmocytozami z obecnością białka monoklonalnego IgM, zależnie od obecności określonych objawów klinicznych lub ich braku, można wyróżnić chorych na WM wykazujących objawy, bezobjawowych (asymptomatycznych), pacjentów z chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz pacjentów z gammapatią IgM o nieustalonym znaczeniu (MGUS IgM, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) (tab. 2). Tę ostatnią rozpoznaje się u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się stężenie białka IgM

poniżej 30 g/l i naciek LPL oceniony w trepanobiopsji szpiku jako wynoszący poniżej 10%, prawidłowe stężenie hemoglobiny i prawidłową liczbę płytek krwi. Bezobjawową WM definiuje się jako obecność co najmniej 10-procentowego nacieku LPL stwierdzanego w trepanobiopsji szpiku i/lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu co najmniej 30 g/l, 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, ale nie obserwuje się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów przez komórki chłoniakowe. U takich osób rozpoznaje się choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej manifestują się jako neuropatie obwodowe, krioglobulinemia, CAD lub pierwotna amyloidoza. Białko IgM występuje w tych chorych zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B/plazmocytoz, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku [6, 7].

Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma

Uznany wskaźnikiem prognostycznym dla WM jest Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (*International Prognostic Staging System for Waldenström Makroglobulinemia*), który obejmuje pięć niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 65 lat, stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek krwi mniejsza lub równa 100 G/l, stężenie beta₂-mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM przekraczające 70 g/l. Zależnie od liczby wymienionych wyżej czynników wyodrębniono grupy chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka oraz

Tabela 3. Stratyfikacja chorych według *International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia* (wg [8])

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka*	Odsetek chorych
Niskie ryzyko	0–1 czynników i wiek ≤ 65 lat	87%
Pośrednie ryzyko	2 czynniki lub wiek > 65 lat	68%
Wysokie ryzyko	3–5 czynników	36%

*Czynniki ryzyka wg IPSSWM: wiek > 65 lat, stężenie hemoglobiny < 11,5 g/dL, liczba płytek krwi < 100 g/l, stężenie beta₂-mikroglobuliny > 3 mg/l, IgM > 70 g/l

oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [8] (tab. 3). Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego nie powinno się wykorzystywać do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego.

Patogeneza

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. U 40–50% chorych na WM wykazano obecność del 6q21-25. W regionie tym zidentyfikowano między innymi gen *BLIMP-1* (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*; *PRDM1*) oraz *TNFAIP3* (*tumor necrosis factor α-induced protein 3*; *A20*). Gen *PRDM1* koduje czynnik transkrypcyjny hamujący aktywność genów zaangażowanych w proliferację komórkową i różnicowanie limfocytów B w kierunku komórek plazmatycznych. Z kolei *TNFAIP3* jest genem supresorowym, którego inaktywacja prowadzi do konstytutywnej aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF-κB, *nuclear factor kappa B*) odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM [9].

Mutacje w genie *MYD88*

Białko MYD88 (*myeloid differentiation primary response 88*) jest białkiem adaptorowym, które oddziałuje z receptorami *Toll*-podobnymi i interleukinami (interleukiną [IL] 1) oraz dimeryzuje po aktywacji receptora. Dimeryzacja MYD88 stanowi rusztowanie dla rekrutacji innych białek do kompleksu myddosomu, co uruchamia syg-

nalizację prowadzącą do aktywacji NF-κB [10]. Do składników kompleksu myddosomu wywołującego aktywację NF-κB należą również kinazy związane z receptorami dla IL-1 (IRAK1/IRAK4, *interleukin-1 receptor-associated kinase 1/4*) oraz kinaza tyrozynowa Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) [11]. Wychwył i aktywacja cząsteczek IRAK i BTK może być zablokowana przez supresję funkcji MYD88 lub jej zahamowanie, co prowadzi do apoptozy zmutowanych MYD88 komórek WM. Zmutowany MYD88 może również powodować wzrost transkrypcji białkowej kinazy tyrozynowej HCK (niereceptorowa kinaza tyrozynowa z rodziny SRC) i może aktywować HCK poprzez IL-6. Aktywowana HCK uruchamia w zmutowanych MYD88 komórkach WM sygnalizację promującą przeżycie za pośrednictwem BTK, fosfatydylinozitolowej 3-kinazy (PI3K/AKT, *phosphatidylinositol 3-kinase-AKT*) oraz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MAPK/ERK1/2, *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2*) [12]. Mutacja MYD88 aktywuje również tyrozynową kinazę białkową SYK, wchodzącą w skład szlaku przekazywania sygnału receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*). Aktywowana SYK uruchamia transduktor sygnału i aktywator transkrypcji 3 (STAT3, *signal transducer and activator of transcription-3*) oraz promującą przeżycie sygnalizację AKT, zaznaczając możliwe zastosowanie inhibitorów SYK w leczeniu WM [13]. Zmutowany MYD88 może napędzać kilka kaskad promujących przeżycie w komórkach WM, które prowadzą do aktywacji NF-κB, AKT, ERK i STAT3 [14]. Mutacja *MYD88* L265P występuje u ponad 90% chorych na WM i może sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które jest zaangażowana BTK, i konstytutywną aktywację NF-κB. Mutacji *MYD88* L265P nie obserwowano u chorych na szpiczaka plazmacytowego, stwierdzano ją natomiast u około 7% chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*).

Tabela 4. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) (źródła [23, 24])

Wskazania kliniczne	Wskazania laboratoryjne
<ul style="list-style-type: none"> Objawy ogólne związane z chorobą, w tym trwająca ponad 2 tyg. gorączka > 38°C bez uchwytnej przyczyny i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie, tj. utrata $\geq 10\%$ masy ciała w czasie ≤ 6 mies., i/lub osłabienie (<i>fatigue</i>) Objawy zespołu nadlepkocisty Objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar ≥ 5 cm) Objawowa hepatomegalia i/lub splenomegalia Objawowa organomegalia i/lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki Objawowa neuropatia spowodowana WM 	<ul style="list-style-type: none"> Objawowa krioglobulinemia Choroba zimnych aglutynin Immunologiczna niedokrwistość hemolityczna i/lub immunologiczna małopłytkowość Nefropatia związana z WM Amyloidoza związana z WM Stężenie Hb ≤ 10 g/dl Liczba PLT < 100 G/l Stężenie IgM > 60 g/l

Hb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi

Mutacje w genie *CXCR4*

Receptor chemokinowy C-X-C typu 4 (*CXCR4*) jest receptorem sprzężonym z białkiem G, który wraz ze swoim ligandem *CXCL12/SDF-1 (stromal cell-derived factor 1, chemokina 12)* odgrywa ważną rolę w limfopoezie [15]. Szlak *SDF1/CXCR4* indukuje aktywację kilku szlaków, w tym *RAS*, *AKT* i *NF- κ B* oraz wchodzi w interakcje ze szlakiem *BCR* [15–17]. Mutacje somatyczne obejmujące domenę C-kończową *CXCR4* występują u 30–40% chorych na WM, przy czym mutacja *CXCR4 C1013G* jest najczęstsza i występuje u 7% chorych. Prawie zawsze występują one w skojarzeniu z mutacjami *MYD88*, ale u części pacjentów z mutacją *MYD88* występuje również mutacja w *CXCR4* [15, 18, 19]. Mutacje w *CXCR4* występują głównie w WM, choć opisywano przypadki *MZL* i rozlanego chłoniaka z dużych komórek B z mutacjami w tym genie. W WM opisano ponad 40 mutacji „nonsensownych” i mutacji przesuwających ramkę odczytu domeny C-końcowej *CXCR4* [17, 20]. Mutacje w C-końcowej domenie *CXCR4* prowadzą do utraty seryn regulatorowych i promują ciągłą, napędzaną przez *CXCL12*, aktywację ścieżek *AKT* i *ERK*, co znajduje odzwierciedlenie w progresji i rozprzestrzenianiu się WM w eksperymentach na myszach *in vivo* [12, 20, 21]. Mimo autonomicznej sygnalizacji promującej przeżycie komórek związanej z mutacją *CXCR4*, zahamowanie *MYD88* powoduje apoptozę komórek WM niezależnie od mutacji *CXCR4*, co jest zgodne z hipotezą, że mutacja *MYD88* pełni podstawową rolę w sygnalizacji promującej przeżycie w komórkach WM [12]. W przeciwieństwie do mutacji *MYD88*, mutacja *CXCR4* ma charakter subklonalny; różne mutacje *CXCR4* mogą występować w różnych klonach komórek WM. Wyniki te, wraz z niską częstością występowania mutacji *CXCR4* w IgM MGUS,

sugerują, że mutacja *CXCR4* występuje po mutacji *MYD88* [22]. Wykazano, że rodzaj mutacji w genach *MYD88* i *CXCR4* ma implikacje kliniczne i wpływa na odpowiedź na leczenie ibrutinibem [23].

Wskazania do rozpoczęcia leczenia

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli 4. Jeśli chory nie spełnia powyższych kryteriów, a jedynie wyniki badań laboratoryjnych wskazują na nieznaczne nieprawidłowości (takie jak nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny [Hb], ale > 10 g/dl, lub umiarkowany wzrost stężenia IgM), zaleca się regularną obserwację [24, 25]. Należy podkreślić, że we wcześniejszych rekomendacjach stężenie IgM, jeśli nie wiązało się z objawami klinicznymi, nie było wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Według zaleceń *European School of Medical Oncology (ESMO)* z 2019 roku stężenie IgM powyżej 60 g/l koreluje z ryzykiem szybkiego rozwoju HVS, dlatego uznano je za wystarczający parametr do wdrożenia terapii [26]. Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 2–3 miesiące w pierwszym roku od rozpoznania w celu ustalenia dynamiki choroby, a później, jeśli choroba jest stabilna, odstępów między wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe [9, 25, 26].

Leczenie

Leczenie pierwszej linii

Wybór leczenia pierwszej linii uwzględnia potencjalną kwalifikację do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), obraz kliniczny z uwzględnieniem cytopenii, objawy związane z obecnością białka IgM

oraz choroby współistniejące [9, 25–27]. Jeżeli u chorego, głównie ze względu na wiek i stan ogólny, w dalszych etapach terapii planuje się auto-HSCT, to nie jest zalecane stosowanie analogów zasad purynowych lub chlorambucylu *à la longue* ze względu na potencjalne trudności w pozyskiwaniu komórek macierzystych.

Rekomendowanymi schematami pierwszej linii leczenia według *10th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia* (IWWM-10) oraz ESMO jest schemat DRC (deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid), BDR (bortezomib, deksametazon, rytuksymab) lub BR (bendamustyna, rytuksymab). Nie zaleca się już schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) jako leczenia pierwszego wyboru [25–27]. Schematy leczenia BR, BDR i DRC przedstawiono w tabeli 5. U chorych z niewielkimi objawami WM lub zespołem związanym z IgM można zastosować rytuksymab w monoterapii. Rytuksymab ani bortezomib nie są zarejestrowane do leczenia WM, a bendamustyna nie jest zarejestrowana do leczenia pierwszej linii. Poza ibrutynibem i zanubrutynibem leki są dostępne w ramach katalogu chemioterapii Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z zastrzeżeniem dla bendamustyny dostępnej w pierwszej linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do leczenia antracyklinami [28].

Leczenie choroby opornej lub nawrotowej

European School of Medical Oncology rekomenduje monoterapię ibrutynibem u chorych opornych na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok [29]. 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 wcześniej stosowany schemat immunochemioterapii lub zastosować schemat alternatywny albo ibrutynib [26].

Nowe opcje leczenia są niezbędne w terapii chorych z nawrotem [30, 31]. Ibrutynib, pierwszy w swojej klasie inhibitor BTK, został dopuszczony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) jako lek dla chorych na WM. Celowanie w BTK w WM zmieniło krajobraz leczenia; w kluczowym badaniu II fazy 63 pacjentów z objawowym nawrotem choroby otrzymało ibrutynib w dobowej dawce doustnej 420 mg do progresji choroby (PD,

progressive disease) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Uzyskano całkowite odsetki odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) u 90,5%, w tym odpowiedzi całkowite (CR, *complete response*) u 73% [32]. W późniejszych analizach zwrócono uwagę, że odpowiedzi różniły się zależnie od mutacji MYD88 i CXCR4, z najwyższymi wskaźnikami odpowiedzi w grupie chorych MYD88^{mut}/CXCR4^{wt}, pośrednimi u MYD88^{mut}/CXCR4^{mut} i najniższymi w przypadku MYD88^{wt}/CXCR4^{wt} [33]. Inhibitory BTK drugiej generacji charakteryzują się lepszą wybiórczością hamowania kinaz, co skutkuje zmniejszeniem działań niepożądanych oraz może wpływać na zwiększenie skuteczności terapii. Zanubrutynib, inhibitor BTK drugiej generacji, w randomizowanym badaniu III fazy służącym porównaniu jego skuteczności bezpośrednio z ibrutynibem w monoterapii wykazał głębsze odpowiedzi, bez różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) lub OS. Dwudziestu dziewięciu (28%) pacjentów leczonych zanubrutynibem i 19 (19%) chorych leczonych ibrutynibem osiągnęło bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*) ($p = 0,09$). Po 18 miesiącach u 84% i 85% pacjentów leczonych ibrutynibem i zanubrutynibem nie doszło do PD. Zdarzenia sercowe i krwotoczne, ale również biegunki, obrzęki, skurcze mięśni i zapalenia płuc, a także zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, występowały rzadziej wśród chorych otrzymujących zanubrutynib. Obserwowano również skuteczność w grupie chorych bez mutacji MYD88 [34]. Podgrupę tę stanowiło 28 pacjentów (23 z nawrotem/opornością; 5 nieleczonych wcześniej), w tym 26 z centralnie potwierdzonym brakiem mutacji MYD88 i 2 z nieznanym statusem mutacji MYD88. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,9 miesiąca 7 z 26 pacjentów (27%) osiągnęło VGPR, a 50% większą odpowiedź (odpowiedź częściową [PR, *partial response*] lub lepszą). Po 18 miesiącach oszacowane wskaźniki PFS i OS wyniosły odpowiednio 68% i 88%. Zanubrutynib jest zarejestrowany przez FDA i EMA do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z MW, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów niekwalifikujących się do stosowania chemioimmunoterapii. W randomizowanym badaniu II fazy oceniano akalabrutynib w grupie 122 chorych z nieleczoną wcześniej WM ($n = 14$) lub z nawrotem WM ($n = 106$). Po medianie obserwacji wynoszącej 27,4 miesiąca odsetek odpowiedzi wyniósł 93% w przypadku leczenia pierwszoliniowego i 93% wśród pacjentów z na-

Tabela 5. Schematy stosowane w leczeniu chłoniaka limfoplazmocytozowego/makroglobulinemii Waldenströma

Schemat i leki	Dawkowanie i droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
BR			
Bendamustyna	90 mg/m ² <i>i.v.</i>	1., 2.	4 cykle powtarzane co 4 tyg. (należy rozważyć zmniejszenie dawki bendamustyny u chorych starszych i z niewydolnością nerek)
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.	
DRC			
6 cykli powtarzanych co 3 tyg.			
Deksametazon	20 mg <i>i.v.</i>	1.	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.	
Cyklofosfamid	100 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 ×/d.	1.–5.	
BDR			
4 cykle powtarzane co 3 tyg.			
Bortezomib	1,3 mg/m ² <i>s.c.</i> lub <i>ew. i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	
Deksametazon	40 mg <i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	11.	
FR			
6 cykli powtarzanych co 4 tyg.			
Fludarabina	25 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.–5.	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.	
Ibrutynib ± rytuksymab			
Ibrutynib	420 mg <i>p.o.</i>	1 ×/d. do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22. (1. i 5. mies.)	
Zanubrutynib			
Zanubrutynib	2 × 160 mg <i>p.o.</i>	2 ×/d. do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	
Rytuksymab			
Cykl można powtórzyć po 12 tyg.			
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22.	
VR			
6 cykli powtarzanych co 4 tyg.			
Bortezomib	1,6 mg/m ² <i>s.c.</i> lub <i>ew. i.v.</i>	1., 8., 15.	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22. (cykl 1. i 4.)	

i.v. (intravenous) — dożylnie; *p.o.* (per os) — doustnie; *s.c.* (subcutaneous) — podskórnie

wrotem/opornością na leczenie [35]. Obserwowano rzadsze występowanie migotań przedsionków oraz powikłań krwotocznych w porównaniu z historyczną grupą leczoną ibrutynibem.

Analizowana jest również skuteczność inhibitorów BTK w terapii skojarzonej. W przypadku terapii ibrutynibem z rytuksymabem po 30 miesiącach terapii wskaźnik PFS wyniósł 82% w porównaniu z 28% w grupie przyjmującej placebo

z rytuksymabem [36]. Przewaga w grupie leczonej ibrutynibem z rytuksymabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z rytuksymabem była niezależna od genotypu MYD88 lub CXCR4. Według rekomendacji panelu ekspertów IWWM-10 w przypadku stosowania ibrutynibu należy wykonywać testy oparte na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) do oceny mutacji MYD88 i L265P i nie stosować ibrutynibu w monoterapii

u pacjentów bez mutacji MYD88. Eksperci z IWWW-10 zauważyli również, że nie ma wystarczających danych, aby zalecać ibrutynib z rytuksymabem zamiast monoterapii ibrutynibem [37].

Ocena odpowiedzi na leczenie

Wśród kategorii odpowiedzi na leczenie w MW wyróżnia się: 1) CR, w przypadku której monoklonalna IgM pozostaje niewykrywalna w immunofiksacji, stężenie IgM jest prawidłowe, węzły chłonne oraz śledziona są niepowiększone, a obraz szpiku w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji jest prawidłowy; 2) VGPR, występującą gdy stężenie IgM zmniejsza się o co najmniej 90%, a węzły chłonne i śledziona są znacznie mniej powiększone; 3) PR, określającą stan, w którym zmniejszenie stężenia IgM jest większe lub równe 50%, ale mniejsze od 90%, natomiast wymiary węzłów chłonnych i śledziona zmniejszyły się o ponad 50%; 4) odpowiedź mniejszą (MR, *minor response*), charakteryzującą się obniżeniem stężenia IgM o co najmniej 25%, ale mniej niż 50%. O chorobie stabilnej (SD, *stable disease*) mówi się wtedy, gdy występuje zmniejszenie stężenia IgM o mniej niż 25% albo zwiększenie o mniej niż 25% oraz nie obserwuje się progresji powiększenia węzłów chłonnych i śledziona. Z kolei zwiększenie stężenia IgM o co najmniej 25% oraz progresja objawów klinicznych świadczą o PD [28].

Podsumowanie

Ocena mutacji MYD88 i CXCR4 istotnie poprawiła możliwości diagnostyki chorych na MW. Terapia pacjentów z MW w ostatnich latach uległa istotnej poprawie, a w codziennej praktyce i badaniach klinicznych stosuje się coraz więcej terapii celowanych. Rejestracja inhibitorów BTK — ibrutynibu i zanubrutynibu — stanowi przełom w terapii chorych na WM oporną i nawrotową, a w przyszłości będzie coraz częściej stosowana już od pierwszej linii terapii.

Konflikt interesów

Honoraria i granty badawcze od firm Janssen-Cilag, AstraZeneca, BeiGene, Roche.

Piśmiennictwo

- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30(2): 110–115, doi: [10.1053/sonc.2003.50082](https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50082), indexed in Pubmed: [12720118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720118/).
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017.
- Steingrímsson V, Lund SH, Turesson I, et al. Population-based study on the impact of the familial form of Waldenström macroglobulinemia on overall survival. *Blood.* 2015; 125(13): 2174–2175, doi: [10.1182/blood-2015-01-622068](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-622068), indexed in Pubmed: [25814489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814489/).
- Leleu X, Xie W, Bagshaw M, et al. The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(9): 3013–3018, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-10-2954](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2954), indexed in Pubmed: [21415221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415221/).
- Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012(1): 586–594, doi: [10.1182/asheducation.v2012.1.586.3798562](https://doi.org/10.1182/asheducation.v2012.1.586.3798562).
- D'Souza A, Ansell S, Reeder C, et al. Waldenström macroglobulinemia: the key questions. *Br J Haematol.* 2013; 162(3): 295–303, doi: [10.1111/bjh.12367](https://doi.org/10.1111/bjh.12367), indexed in Pubmed: [23651417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651417/).
- Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2009; 113(18): 4163–4170, doi: [10.1182/blood-2008-08-174961](https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174961), indexed in Pubmed: [19196866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196866/).
- Braggio E, Philipsborn C, Novak A, et al. Molecular pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2012; 97(9): 1281–1290, doi: [10.3324/haematol.2012.068478](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.068478), indexed in Pubmed: [22773606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773606/).
- Lin SC, Lo YC, Wu H. Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling. *Nature.* 2010; 465(7300): 885–890, doi: [10.1038/nature09121](https://doi.org/10.1038/nature09121), indexed in Pubmed: [20485341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485341/).
- Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2013; 122(7): 1222–1232, doi: [10.1182/blood-2012-12-475111](https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-475111), indexed in Pubmed: [23836557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836557/).
- Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol.* 2020; 38(11): 1198–1208, doi: [10.1200/JCO.19.02314](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02314), indexed in Pubmed: [32083995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083995/).
- Munshi M, Liu X, Chen JG, et al. SYK is activated by mutated MYD88 and drives pro-survival signaling in MYD88 driven B-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2020; 10(1): 12, doi: [10.1038/s41408-020-0277-6](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0277-6), indexed in Pubmed: [32005797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005797/).
- Manček-Keber M, Lainšček D, Benčina M, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of constitutively active MyD88 engages MyD88 and activates signaling. *Blood.* 2018; 131(15): 1720–1729, doi: [10.1182/blood-2017-09-805499](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-805499), indexed in Pubmed: [29358175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358175/).
- Poulain S, Roumier C, Venet-Caillault A, et al. Genomic landscape of CXCR4 mutations in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(6): 1480–1488, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-0646](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0646), indexed in Pubmed: [26490317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490317/).
- Nie Y, Waite J, Brewer F, et al. The role of CXCR4 in maintaining peripheral B cell compartments and humoral immunity. *J Exp Med.* 2004; 200(9): 1145–1156, doi: [10.1084/jem.20041185](https://doi.org/10.1084/jem.20041185), indexed in Pubmed: [15520246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520246/).
- Chatterjee S, Behnam Azad B, Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer. *Adv Cancer Res.* 2014; 124: 31–82, doi: [10.1016/](https://doi.org/10.1016/)

- B978-0-12-411638-2.00002-1, indexed in Pubmed: 25287686.
18. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014; 123(11): 1637–1646, doi: [10.1182/blood-2013-09-525808](https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-525808), indexed in Pubmed: 24366360.
 19. Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2014; 123(18): 2791–2796, doi: [10.1182/blood-2014-01-550905](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550905), indexed in Pubmed: 24553177.
 20. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015; 29(1): 169–176, doi: [10.1038/leu.2014.187](https://doi.org/10.1038/leu.2014.187), indexed in Pubmed: 24912431.
 21. Roccaro AM, Sacco A, Jimenez C, et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. *Blood*. 2014; 123(26): 4120–4131, doi: [10.1182/blood-2014-03-564583](https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564583), indexed in Pubmed: 24711662.
 22. Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 735–744, doi: [10.1111/bjh.13897](https://doi.org/10.1111/bjh.13897), indexed in Pubmed: 26659815.
 23. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(9): 826–833, doi: [10.1056/NEJMoa1200710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200710), indexed in Pubmed: 22931316.
 24. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019; 94(2): 266–276, doi: [10.1002/ajh.25292](https://doi.org/10.1002/ajh.25292), indexed in Pubmed: 30328142.
 25. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014; 124(9): 1404–1411, doi: [10.1182/blood-2014-03-565135](https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-565135), indexed in Pubmed: 25027391.
 26. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv41–iv50, doi: [10.1093/annonc/mdy146](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy146), indexed in Pubmed: 29982402.
 27. Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the eighth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128(10): 1321–1328, doi: [10.1182/blood-2016-04-711234](https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-711234), indexed in Pubmed: 27432877.
 28. Szczeklik A, Gajewski P. VI.G.5.6. Chłoniak limfoplazmacytowy makroglobulinemia Waldenströma. In: Szczeklik A. ed. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2021.
 29. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3): 301–307, doi: [10.1200/JCO.2012.44.7920](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7920), indexed in Pubmed: 23233721.
 30. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, et al. How I treat rituximab refractory patients with WM. *Oncotarget*. 2018; 9(96): 36824–36825, doi: [10.18632/oncotarget.26411](https://doi.org/10.18632/oncotarget.26411), indexed in Pubmed: 30627320.
 31. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2016; 174(4): 645–648, doi: [10.1111/bjh.13794](https://doi.org/10.1111/bjh.13794), indexed in Pubmed: 26523929.
 32. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 372(15): 1430–1440, doi: [10.1056/NEJMoa1501548](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548), indexed in Pubmed: 25853747.
 33. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(6): 584–586, doi: [10.1056/NEJMc1506192](https://doi.org/10.1056/NEJMc1506192), indexed in Pubmed: 26244327.
 34. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020; 136(18): 2038–2050, doi: [10.1182/blood.2020006844](https://doi.org/10.1182/blood.2020006844), indexed in Pubmed: 32731259.
 35. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(2): e112–e121, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30210-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30210-8), indexed in Pubmed: 31866281.
 36. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. iNOVATE 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(25): 2399–2410, doi: [10.1056/NEJMoa1802917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917), indexed in Pubmed: 29856685.
 37. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia. *Lancet Haematol*. 2020; 7(11): e827–e837, doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30224-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30224-6), indexed in Pubmed: 33091356.