

Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinaemia: Consensus Panel Recommendation from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia.

Oven RG, Treon SP, Al-Katib A et al. Semin. Oncol. 30, 2003, 2, 110-115

Úvod: Je tomu více než 60 let, co Jan Gosta Waldenström poprvé popsal případ dvou pacientů, trpících opakovaným krvácením z nosu a z úst, kteří měli lymfadenopatii, trombocytopenii, zvýšenou sedimentací erytrocytů, zvýšenou viskozitu séra, zvýšený počet lymfoidních buněk v kostní dřeni a normální nález na snímcích kostí (*Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome? Acta Med Scand 1944; 117: 217-247*).

Waldenströmova makroglobulinémie zůstala vzhledem k malé incidenci po mnoho následujících let definována velmi volně, jako choroba s přítomností zvýšené koncentrace monoklonálního gamaglobulinu typu IgM, bez upřesnění histologického podkladu nemoci. Teprve WHO klasifikace definovala histopatologický základ této nosologické jednotky – lymfoplazmocytární lymfom infiltrující kostní dřeň, který produkuje monoklonální imunoglobulin typu IgM. V předchozích definicích se objevovala různá kvantita monoklonálního IgM

Poslední platná definice Waldenströmovy makroglobulinémie a klasifikace přidružených chorob je z roku 2003. Pro diagnózu je sice zásadní přítomnost monoklonálního imunoglobulinu IgM ale není důležitá jeho koncentrace na rozdíl od mnohočetného myelomu a od některých předchozích definic Waldenströmovy makroglobulinémie. V roce 2003 na workshopu věnovaném této nemoci byla část jednání věnována právě stanovení nové definice této nemoci a posléze zveřejněna.

Zásadní výsledky:

Z citovaného workshopu vyšly následující definice, které jsou stále platné.

Diagnostická kritéria Waldenströmovy makroglobulinémie	
<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonální IgM jakékoliv koncentrace • Infiltrace kostní dřene malými lymfocyty s plazmocytoidní / plazmocelulární diferenciací • Intertrabekulární typ infiltrace kostní dřene • Povrchový imunoglobulin IgM+ • Imunofenotyp CD5-(výjimečně+) CD10- (výjimečně+), CD19+ CD20+, CD22+, CD23-, CD25+ CD27+ FMC7+, CD103- CD138- 	
<p>Variace tohoto imunofenotypu se mohou objevit, vždy je nutno pečlivě vyloučit jiné typy lymfoproliferativních chorob. To platí hlavně pro případy CD5+, které vyžadují pečlivé vyloučení B-CLL a mantle cell lymfomu plášťové zóny před stanovením diagnózy MW.</p>	

Klasifikace Waldenströmovy makroglobulinémie (WM) a příbuzných				
	Symptomatická WM	Asymptomatická WM	Monoklonálním IgM způsobená choroba	MGUS
Monoklonální imunoglobulin typu IgM	+	+	+	+
Infiltrace kostní dřene	+	+	-	-
Symptomy způsobené M-IgM	+	-	+	-
Symptomy způsobené maligní tkání	+	-	-	-
M-IgM = monoklonální imunoglobulin typu IgM				

Interpretace a závěry: Pro stanovení diagnózy je zásadní histologické vyšetření kostní dřeně, její struktury a morfologie, přičemž poměr lymfocytů, lymfoplazmocytárních buněk a plazmocytů může velmi kolísat. Imunofenotyp má pomocnou roli, bylo popsáno více odchylek od uvedeného imunofenotypu. V případě někdy obtížného odlišení od vzácného mnohočetného myelomu typu IgM lze použít cytogenetického vyšetření. Fluorescenční interfázovou in situ hybridizací (FISH) bylo zjištěno, že pro Waldenströmovu makroglobulinémii je charakterická nepřítomnost translokací, zasahujících lokus 14q32, obsahující genetickou informaci pro těžký řetězec imunoglobulinu a naopak jsou časté delece 6q.

Zpracoval: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia.

Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al., *Ann. Oncol.* 16, 2005, 132-138.

Úvod: Waldenströmova makroglobulinémie je vzácnou nemocí, proto informace z její léčbě je nutno čerpat ze studií s nevelkým počtem nemocných či z popisu případů na rozdíl od nemocí s vyšší incidencí.

K terapeutickým možnostem u nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií patří také použití rituximabu v monoterapii nebo v kombinaci. Monoterapie rituximabem je považována na optimální u nemocných, u nichž v době stanovení diagnózy a indikace k léčbě je přítomna závažná cytopenie, kterou alespoň zpočátku jistě prohloubilo podání cytostatik se všemi riziky plynoucí z tohoto vývoje.

Metodika: Celkem 29 osob se symptomatickou formou Waldenströmovy makroglobulinémie bylo zařazeno do této nerandomizované studie fáze 2. Z toho 12 nemocných nebylo dříve léčeno.

Pacienti dostávali rituximab 375 mg/m² ve formě i.v. infuze 1x týdně

1. až 4. týden a dále pak 12-15. týden, tedy celkem bylo plánováno 8 infuzí.

Počet nemocných	PR	MR	CR	progrese
29	14 (48,3 %)	5 (17,2 %)	0	4 (13,8 %)

Zásadní výsledky:

Medián intervalu do 50% poklesu M-IgM u pacientů s PR byl 7 (3-19) měsíců

Medián intervalu do maximální léčebné odpovědi u pacientů s PR byl 17 (3-32) měsíců

Doba do progrese: při mediánu sledování 29 měsíců (12 - 36+) relabovala nemoc pouze u dvou osob.

Závislost léčebné odpovědi na předléčebné koncentraci monoklonálního IgM

18 z 24 (75%) osoby s M-IgM < 60 g/l mělo léčebnou odpověď

1 z 5 (20 %) osoby s M-IgM >60 g/l mělo léčebnou odpověď.

Interpretace a závěry:

Účinnost rituximabu u Waldenströmovy makroglobulinémie je doložena vícero studiemi s podobnými výsledky jako právě tato studie. Celkem 8 aplikací rituximabu vede jak u předpečených tak u dříve neléčených nemocných k vysokému počtu léčebných odpovědí. Pravděpodobnost léčebné odpovědi je nižší u pacientů s vyšší koncentrací monoklonálního imunoglobulinu nad 60 g/l a sníženou hodnotou albuminu. Proto optimální skupinou pro tento typ léčby jsou nemocní s normální hodnotou albuminu, koncentrací monoklonálního imunoglobulinu pod 60 g/l.

Zvláštností léčebných odpovědí u Waldenströmovy makroglobulinémie je jejich v mnoha případech pomalý nástup léčebné odpovědi a dosažení maximální léčebné odpovědi až více měsíců od ukončení léčby.

Zpracoval: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. Interní hematologická klinika LF MU a Brno

Predictive factors for response to rituximab in Waldenström's macroglobulinemia.

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas . et al. *Clin Lymphoma* 5, 2005, 270-272.

Úvod: Rituximab se používá pro léčbu CD20 pozitivních lymfoproliferativních chorob, většinou v kombinaci, nicméně u nemocných s cytopenií v době stanovení diagnózy je vhodné jej použít v monoterapii

Metodika: Celkem 54 nemocných bylo léčeno, 24 z nich dostalo rituximab v jako iniciální léčbu, u ostatních 30 šlo o léčbu relapsu v rámci nerandomizované studie fáze 2.

Terapie: rituximab 375 mg/m² i.v. infuze 1x týdně 1.- 4. týden

Pacienti, kteří po 3 měsících od ukončení rituximabu neměli progresi nemoci, dostali další 4 infuze.

Zásadní výsledky:

Počet nemocných	PR	CR	<i>Time to progression</i> u pacientů v PR	M-IgM ≤ 40 g/l	M-IgM > 40 g/l	albumin ≥ 35 g/l	albumin < 35 g/l
54	24 (44 %)	0	TTP ≥ 4 roky	RR 58 %	RR 17 %	RR =54 %	RR 14 %

Interpretace a závěry:

Rituximab v monoterapii je účinný zejména u osob s normální hodnotou albuminu a relativně nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu a to jak u dříve neléčených nemocných, tak u osoby s předchozí léčbou.

Zpracoval: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. Interní hematooonkologická klinika LF MU a FN Brno

Initial immunoglobulin M „flare“ after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström´s macroglobulinemia.

Ghobrial I, Fonseca R, Greip P, et al. Cancer 101, 2004, 2593-2598.

Úvod: Rituximab je vhodným lékem pro monoterapii i pro kombinovanou léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie, jak je zřetelné z ostatních prací. U Waldenströmovy nemoci jsou však s touto léčbou spojené dvě zvláštnosti. První zvláštností je dobíhání léčebné odpovědi mnoho měsíců po ukončené léčbě, jak zmiňujeme jinde, a druhou je takzvaný „immunoglobulin flare“.

Metodika: Celkem 72 osob s Waldenströmovou makroglobulinémií bylo léčeno rituximabem v klasické dávce 375 mg/m² i.v. infuze 4 týdny po sobě v rámci nerandomizované studie fáze II Eastern Cooperative Oncology Group. U 54 z nich byly dostupné všechny požadované hodnoty monoklonálního imunoglobulinu.

Zásadní výsledky

U 29 (54 %) došlo v prvním měsíci po ukončení léčby k vzestupu monoklonálního IgM a ve čtvrtém měsíci u 4 z 15 nemocných (27 %) přetrvávala zvýšená hladina monoklonálního IgM. U části nemocných byl pozorován nelineární iniciální vzestup monoklonálního imunoglobulinu s jeho následným poklesem. Tento vzestup navazující na léčbu byl nazván „monoclonal immunoglobulin M flare“

Interpretace a závěry: Uvedený jev byl pozorován pouze při monoterapii rituximabem, nebyl nikdy popsán při kombinované léčbě rituximab + chemoterapie. Uvedeným jevem „immunoglobulin M flare“ je vysvětlováno v některých popisech případů zhoršení neuropatických nálezů u pacientů s neuropatií způsobenou vazbou monoklonálního imunoglobulinu typu IgM na některé antigeny nervových vláken. Pokud by se tato reakce objevila u nemocných s vysokou vstupní hodnotou monoklonálního IgM, může dojít k hyperviskozitě, proto se doporučuje provedení plazmaferézy u pacientů s vysokou hodnotou monoklonálního IgM a pak teprve aplikovat rituximab.

Etiologie tohoto jevu není uspokojivě vysvětlena, spekulativním vysvětlením je indukce apoptózy patologických buněk a uvolnění v nich obsaženého monoklonálního IgM. Ve starší literatuře byl tento jev jednou popsán po aplikaci 2-chlordeoxyadenosinu.

Zpracoval: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

CHOP plus rituximab therapy in Waldenström´s macroglobulinemia

Treon SP, Hunter Z, Branagen AR. Clin. Lymphoma. 5, 2005, 273-277

Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) results in significant superior response rates and time to treatment failure in first line treatment of patients with lymfoplazmocytoïd/ic imunocytoma.

Buske C, Dreyling MH, Eimermacher H et al. Result of prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004, 104, 162A abstract 4930

Úvod: Nejúčinnějšími dostupnými léčebnými alternativami u nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií patří použití rituximabu v kombinaci s adenosinovými analogy (2-chlordeoxyadenosin nebo fludarabin) a alkylačním cytostatikem, nebo s kombinací CHOP. Použití adenosinových analog zmenšuje pravděpodobnost úspěšného sběru periferních kmenových buněk, proto pokud se tato léčba zvažuje v rámci léčby relapsu či primární rezistence, je vhodné tuto jejich vlastnost respektovat. Chemoterapie R-CHOP je jednou z možností účinné léčby. Pro nízkou frekvenci této diagnózy je možno v literatuře najít pouze studie s menším počtem nemocných a pouze jednu studii randomizovanou fází III.

Metodika:

Treon popisuje celkem 13 osob s diagnózou Morbus Waldenström, kteří byli léčeni v rámci nerandomizované studie fáze 2. Deset z nich bylo dříve léčeno, medián počtu předchozích terapií byl 1. Pacienti byli léčeni standardními cykly chemoterapie R-CHOP.

Německá skupina pro studium nízké maligních lymfomů provedla srovnání chemoterapie CHOP a R-CHOP v rámci prospektivní randomizované studie, obsahující 72 dříve neléčených pacientů, z nichž 71 % mělo lymfoplazmocytoïdický lymfom.

Zásadní výsledky:

Výsledky klinické studie fáze II (Treon, 2005) jsou uvedeny v připojené tabulce. Analýza vlivu koncentrace monoklonálního IgM, beta-2 mikroglobulinu a míry infiltrace kostní dřeně neměla signifikantní souvislost s léčebnou odpovědí.

Při mediánu sledování 9 měsíců (6-37) pouze 1 nemocný relaboval.

Počet nemocných	PR	CR	MR
13	8 (62 %)	3 (23 %)	1 (0,7 %)

V prospektivně randomizované studii (Buske, 2004) byl počet léčebných odpovědí signifikantně vyšší ve skupině léčené kombinací R-CHOP (94 %) v.s.CHOP (69 %)

Interpretace se závěry.

Terapie R-CHOP má uvedenými studiemi doloženou superioritu nad kombinací CHOP u lymfoplazmocytoïdického lymfomu /Waldenströmovy makroglobulinémie. Prospektivní srovnání této léčby s kombinací rituximab + fludarabin + cyklofosfamid nebo rituximab + 2-chlordeoxyadenosin + cyklofosfamid nebylo provedeno.

Zpracoval: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

Incidence of disease transformation and development of MDS/AML in 165 patients with Waldenström's macroglobulinemia treated with fludarabine based regimen in three studies (French Cooperative Group on CLL/WM)

Leblond V, Tamburini J, Levy V. et al. Blood, 110, 2007, 11, part 1 od 2 parts, s. 388a, Abstrakt 1291.

Úvod:

Alkylační cytostatika působí poškození nukleových kyselin a purinová analoga mimo jiné blokují reparaci jejich poškození. Kombinace purinového analoga (fludarabinu, 2-chlordeoxyadenosinu) s alkylačním cytostatikem patří k nejúčinnějším t.č. dostupným cytostatickým kombinacím, používaným pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie. Uvedený mechanismus účinku však není omezen pouze na maligní buňky, ale působí také na fyziologické buňky. Uvedená práce shrnuje doposud v největším kolektivu četnost vzniku MDS/AML a transformace u nemocných léčených uvedenými kombinacemi.

Metodika: Jsou zhodnoceny incidence ve třech studiích

Studie I. Leblond, JCO, 1998. 71 pacientů léčených fludarabinem 25 mg/m² i.v. 1-5.den

Studie II. Leblond, Blood, 2001. Rameno 1: 45 nemocných, fludarabin 25 mg/m² 1-5. den

Rameno 2: 45 nemocných, CAP (cyklofosamid, adriamycin a prednison).

Studie III. Tamburini, Leukemia 2005: 35 pacientů, léčených fludarabinem a cyklofosfamidem

Zásadní výsledky.

Absolutní i relativní počet nemocných, u nich po léčbě vznikl MDS/AML nebo transformace v agresivnější typ tumoru jsou obsaženy v tabulce

Studie	Medián přežití	Medián sledování	MDS/AML (N, %)	Richterův syndrom (N, %)
Leblon 1998, 71 pacientů (F)	23 měsíců	34	1/71 1,4	
Leblond 2001 45 pacientů (F)	41	34	4/45 (8,9)	3/45 (6,6 %)
45 pacientů (CAP)	45		2/45 (4,5 %)	2/45 (4,5 %)
Tamburini 2005 49 pacientů (FC)	64 % po 60 měsících	42	3/49	4/49 (8 %)

Interpretace a závěry: Vznik sekundárních MDS/AML a vznik Richterova syndromu byl znám již v době léčby alkylačními cytostatiky, jeho frekvence se však při použití této velmi účinné léčby (purinové analogum a případně alkylační cytostatikum) zvýšilo, nicméně léčebný přínos uvedených kombinací nad monoterapii alkylačními cytostatiky jednoznačně převažuje. Uvedená data ilustrují, že u nemocných léčených purinovými analogy v monoterapii případně v kombinaci s alkylačními cytostatiky je nutno mít tyto možné nežádoucí účinky na paměti.

Zpracoval: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

Phase II trial of Combination of bortezomib and rituximab in relapsed and/or refractory Waldenström's macroglobulinemia.

Ghobrial IM, Padmanabhan, S, Badros, A, et al. Blood, 110, 2007, 11, part 2 od 2 parts, s. 195b, abstrakt 4494

Úvod: kombinace bortezomibu a rituximabu je novým schématem používaným nejen pro léčbu folikulárních lymfomů, ale také pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie

Metodika: Jde o nerandomizovanou studii fáze II, do níž bylo zařazeno 17 pacientů s relabující Waldenströmovou makroglobulinémií.

Terapie: bortezomid 1,6 mg/m² i.v. infuze 1x týdně 1., 8., a 15. den

rituximab 375 mg/m² i.v. infuze 1x týdně 1., 8. a 15. den

Tyto cykly se opakovaly ve 28 denních intervalech, celkem 6 cyklů

Zásadní výsledky:

K dispozici je vyhodnocení po 2 cyklech u 13 nemocných

Léčená odpověď po 2 cyklech	N = 13
Kompletní remise	1 (8 %)
Parciální remise	3 (23 %)
Minimální léčebné odpověď	7 (54 %)
Stabilní nemoc	2 (15 %)
Progrese	0

Interpretace a závěry:

Kompletní remise je dosahována u Waldenströmovy makroglobulinémie jen zřídka. Uvedená kombinace dvou účinných léků představuje nový směr v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie. Podávání bortezomibu v dávce 1,6 mg/m² 1x týdně je jistě jednodušší pro ambulantní provoz i pro nemocné než aplikace dávky 1,3 mg/m² i.v. 2x týdně

Zpracoval: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. Interní hematooonkologická klinika LF MU a FN Brno

Autologous stem cell transplantation for patients with Waldenström's macroglobulinemia. An analysis of 201 cases from the European Bone Marrow Transplant Registry (EBMT).

Kyriakou C, Canals C, Taghipour G, et al. Hematologica, 92, 2007, Suppl. 2, Abstr. 1228.

Uvod:

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací u Waldenströmovy makroglobulinémie nebyla předmětem žádné randomizované klinické studie, k dispozici jsou pouze popisy případů či studie fáze II z jednotlivých transplantačních center a pak shrnutí všech registrovaných dat EBMT.

Metodika

Jde o analýzu registru EBMT

Zásadní výsledky:

Medián věku 53 let (22-73). Medián počtu předchozích léčeb 2 (1-10).

Přípravné režimy: BEAM 44 %, cyklofosfamid nebo melfalan/TBI 28 %, vysokodávkovaný melfalan 14 %, jiné protokoly 14 %.

Medián sledování 26 měsíců (5-163). V době hodnocení 112 (56 %) žilo bez známek nemoci, 73 (36 %) relabovalo s mediánem trvání remise 14 měsíců (1-110) po autotransplantaci, 52 % zemřelo, z toho 36 (18%) na základně progresse nemoci a 16 (8 %) v souvislosti s toxicitou přípravných režimů. Non- relaps mortalita bylo 6 % v průběhu 1. roku. Parametry OS (overall survival = celkové přežití) a PFS (progression-free survival = bezpříznakové přežití) uvádí tabulka.

Parametr	1-leté	3-leté	5-leté	
OS	85 %	75 %	61 %	
PFS	74 %	54 %	33 %	

Interpretace a závěry:

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je relativně bezpečná léčba, která má potenciál prolongované remise i u nemocných s čtenější předchozí léčbou.

Prospektivní randomizované studie, které by vyhodnocovaly high dose chemoterapii v rámci první linie, podobně jako u mnohočetného myelomu, nebyly u Waldenströmovy makroglobulinémie pro nízkou incidenci provedeny. Vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací lze považovat za jeden ze standardních postupů pro léčbu relapsu či primární rezistence na podávanou chemoterapii.

Zpracoval: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. Interní hematooonkologická klinika LF MU a FN Brno