

MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM (MW)

DEFINIȚIE:

Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) este o proliferare malignă a limfocitelor B mature, post centru germinal, caracterizată prin prezența unui infiltrat limfoplasmocitar în măduva osoasă și prezența în sânge a unei proteine monoclonale de tip IgM. Tabloul clinic este determinat de infiltrarea limfo-plasmocitară în măduva osoasă, ganglioni, splină, ficat și de efectele prezenței proteinei monoclonale în sânge.

INCIDENȚA ȘI EPIDEMIOLOGIE:

MW este o boală rară, reprezintă 1-2% din totalul limfoamelor non-Hodgkin. În Europa, incidența estimată este 7,3 / 1 000 000 locuitori pentru bărbați și 4,2 / 1 000 000 locuitori pentru femei. Vârsta mediană la diagnostic între 63- 75 ani.

DIAGNOSTIC:

Pentru diagnosticul de MW, criteriile următoare trebuie să fie îndeplinite:

- prezența unui component monoclonal (tip IgM) în sânge
- biopsia osteo- medulară indică infiltrate peste 10% cu limfo- plasmocite sau limfocite cu diferențiere plasmocitară, patern de infiltrare intertrabecular.
- imunofenotipul acestor celule: IgM s +, CD5-, CD10-, CD11c-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-, CD138-). Populația plasmocitară exprimă: CD138+, CD38+ și CD45- sau dim.

Mutația L265P în gena MYD88 a fost identificată la peste 90% din pacienții cu MW. Testarea acestei mutații poate ajuta în diagnosticul pozitiv al MW. De preferat, această testare moleculară să fie făcută din aspiratul medular.

Investigații recomandate la diagnostic:

1. Anamneză și examen obiectiv:

- identificarea : simptomelor B, organomegaliei, simptomelor legate de hipervâscozitate, neuropatie periferică, sindrom Raynaud, modificări cutanate, dispnee.
- fund de ochi dacă IgM>3 g/dl sau dacă există semne clinice de hipervâscozitate

2. Analize de laborator obligatorii:

- hemogramă complete cu formulă leucocitară și frotiu de sânge periferic
- panel metabolic complet
- electroforeză proteine serice și urinare
- imunofixarea proteinelor serice
- dozare nivel seric de Ig A, Ig G, Ig M
- nivel seric de beta 2 microglobulină
- serologie virală (VHB, VHC, HIV)
- biopsia osteo –medulară / medulograma
- imunohistochimia
- citometrie în flux (numai dacă imunohistochimia nu este disponibilă)
- testare moleculară pentru mutația L265P în gena MYD88,
- Tomografie Computerizată (torace, abdomen, pelvis) numai dacă există indicație clinică și dacă se consideră începerea terapiei.

Investigații opționale (dacă există indicație clinică)

- Crioglobuline
- Titru aglutinine la rece
- Vâscozitatea serică
- Screening pentru boală von Willebrand câștigată
- Proteinurie din urina de 24-h
- Puncție grăsime abdominală / coloratie Roșu Congo / examen lumină polarizată
- Lanțuri libere serice
- NTproBNP, troponine cardiace
- electromiogramă, anti-MAG (myelin-associated globulin), anti-ganglioside M1 (în colaborare cu neurologul)
- testare moleculară pentru mutațiile în gena CXCR4

Positron emission tomography (PET- CT) nu este indicat.

Stratificare și încadrare pe grupe de risc

Conform scorului IPSS pentru WM (International Prognostic Scoring System for WM) sunt trei grupe de risc în funcție de prezența/ absența următorilor factori de risc: Vârstă peste 65 ani; Hb sub 11,5 g /dL; Tb sub 100 000 / mmc; Beta 2 microglobulina peste 3 mg/ L; Ig M peste 70 g /L.

Stadiul 1 (risc scăzut – supraviețuirea la 5 ani este 87%) : maxim un factor de risc (excepție vârstă)

Stadiul 2 (risc intermediar – supraviețuirea la 5 ani este 68%) : vârstă peste 65 ani sau doi factori de risc

Stadiul 3 (risc înalt – supraviețuirea la 5 ani este 36%) : peste trei factori de risc

TRATAMENT

Pacienții care întrunesc criteriile de diagnostic pentru Macroglobulinemia Waldenstrom, dar nu au semne de afectare organică sunt considerați a avea o boală indolentă – MW asimptomatică.

Pentru boală asimptomatică nu este indicat niciun tratament. Pacienții sunt supravegheați atent cu măsurarea periodică a componentului monoclonal (Ig M) și a vâscozității serice (watch and wait strategy).

Macroglobulinemia Waldenstrom simptomatică înseamnă prezența a unuia din următoarele criterii:

a. Criterii clinice:

- febră, transpirații nocturne, scădere ponderală, astenie
- simptome legate de hipervâscozitate (amețeli, somnolență, cefalee, tulburări de vedere/ auz, sângerări)
- adenopatii tumorale simptomatice sau peste 5 cm
- hepato / splenomegalie simptomatică
- organomegalie simptomatică
- neuropatie periferică determinate de MW

b. Criterii de laborator:

- crioglobulinemie simptomatică
- anemie cu aglutinine la rece simptomatică
- anemie hemolitică autoimună / trombocitopenie imună
- nefropatie indusă de MW
- amiloidoză asociată MW
- anemie (Hb sub 10 g/dl)
- trombocitopenie sub 100 000 /mmc
- Ig M peste 6g / L

TERAPIA DE URGENTĂ:

Manifestările sindromului de hipervâscozitate trebuie tratate prompt cu plasmafereză.

Plasmafereză este o metodă eficientă de a reduce vâscozitatea sângelui deoarece IgM este o moleculă foarte mare cu distribuție 80% în spațiul intravascular. Se recomandă un schimb plasmatic de 1-1,5 volume/procedură. Vâscozitatea serică trebuie măsurată înainte și după plasmafereză. De obicei, 1-2 proceduri sunt suficiente pentru reducerea paraproteinei la un nivel de siguranță.

În urgență, dacă plasmafereză nu este disponibilă, se poate practica flebotomie cu transfuzie de Masă Eritocitară. Chimioterapia trebuie inițiată imediat după stabilizare pentru a reduce producția de IgM. Plasmafereza trebuie efectuată pentru toți pacienții cu simptome de hipervâscozitate și înaintea de inițierea tratamentului cu Rituximab dacă $\text{IgM} \geq 5000 \text{ mg/dl}$ (plasmafereză pre-emptivă). Administrarea rituximabului induce o creștere tranzitorie a nivelului seric de IgM (IgM flare) - la 30%–80% din pacienții tratați cu regimuri pe baza de rituximab.

TRATAMENT MW – formă simptomatică

*Atentie – medicamentele marcate cu * sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru aceasta indicație*

I. PRIMA LINIE TERAPEUTICĂ conține un singur agent terapeutic sau combinații de agenți.

A. Pacienți FIT:

a. Masă tumorală redusă (fără citopenie importantă, fără organomegalie sau hipervâscozitate)

- Dexametazonă / Rituximab*/ Ciclofosfamida/ (DRC) 6 cicluri [III, B]
- Bendamustina* / Rituximab* (BR) 4- 6 cicluri [II, B]
- Bortezomib* / Dexametazon / Rituximab (BDR) 5 cicluri [III, B]
- Bortezomib* / Rituximab*(VR) 6 cicluri [III, B]
- Ibrutinib 420 mg / zi până la progresie sau toxicitate inacceptabilă. [II, B]

b. Masă tumorală mare (citopenie importantă și/ sau organomegalie și/ sau hipervâscozitate)

- BR 4- 6 cicluri [II, B]
- BDR 5 cicluri [III, B]
- Ibrutinib 420 mg / zi [II, B]

B. Pacienți UNFIT:

a. Masă tumorală redusă (fără citopenie importantă, fără organomegalie sau hipervâscozitate)

- Fludarabină orală 6 cicluri [I, B]
- Rituximab*/ciclofosfamida/dexametazonă (DRC) 6 cicluri [III, B]
- Rituximab* 8 cicluri [III, B]
- Ibrutinib 420 mg / zi [IV, C]
- clorambucil 12 cicluri

b. Masă tumorală mare (citopenie importantă și/ sau organomegalie și/ sau hipervâscozitate)

- BR 4 cicluri (se indică reducerea dozelor de bendamustin, asociere cu factori de creștere, și administrare profilactică de antibiotic / antiviral) [II, B]
- Ibrutinib 420 mg / zi [IV, C]

DRC: 6 cicluri - Dexamethasone 20 mg iv, Z 1; rituximab* iv 375 mg/m^2 Z 1; ciclofosfamida oral 100 mg/m^2 de două ori / zi, Z1 – 5 (doză totală 1000 mg/m^2); repetare la 21 zile.

BR: 4- 6 cicluri - Bendamustin* 90 mg/m^2 PEV 30- 60 minute, Z 1 și Z 2; Rituximab* 375 mg/m^2 în Z 1 a

ciclului; repetare la 4 săptămâni; dozele de bendamustin se reduc la vârstnici și la pacienții cu boală renală.

BDR: 5 cicluri- Ciclul 1: bortezomib*1.3 mg/m², iv, ziua 1, 4, 8, și 11 pentru primul ciclu de 21 zile

- Ciclurile 2 – 5: bortezomib, 1.6 mg/m², iv, administrat săptămânal, zilele 1, 8, 15, și 22, pentru ciclu de 35 zile;
- În ciclurile 2 și 5 se mai administrează iv dexamethasone 40 mg și rituximab* iv 375 mg/m² în zilele 1, 8, 15 și 22 (total 8 administrări de rituximab). Obligatoriu, profilaxie cu valacyclovir sau acyclovir.

Se preferă administrarea sc a bortezomibului.

VR: 6 cicluri - bortezomib iv, 1.6 mg/m², în zilele 1, 8, 15 în ciclu de 28 zile, și rituximab 375 mg/m² în zilele 1, 8, 15, 22, în ciclul 1 și ciclul 4. Obligatoriu, profilaxie cu valacyclovir sau acyclovir.

Se preferă administrarea sc a bortezomibului.

Opțiuni de tratament în prima linie în funcție de manifestările clinice de boală la diagnostic:

1. Sindrom de hipervâscozitate - se recomandă:

- terapie pe baza de inhibitori de proteazom (BDR, VR)
- Ibrutinib
- BR

2. Citopenii - se recomandă:

- DRC
- terapie pe baza de inhibitori de proteazom (BDR, VR)
- Ibrutinib
- BR

3. Boală tumorală - se recomandă:

- BR
- terapie pe baza de inhibitori de proteazom (BDR, VR)
- Ibrutinib

4. Complicații legate de MW care impun reducere rapid a masei tumorale - se recomandă:

- terapie pe baza de inhibitori de protezom (BDR, VR)
- BR
- Ibrutinib

5. Neuropatie - se recomandă:

- DRC
- BR
- Rituximab monotherapy

6. AL amiloidoză - se recomandă:

- terapie pe baza de inhibitori de proteazom (BDR, VR)
- BR

CRITERII DE RĂSPUNS LA TRATAMENT

RĂSPUNS COMPLET (RC)

- absența proteinei monoclonale IgM (imunofixare negativă)
- nivel normal al Ig serice
- regresia completă a adenopatiilor / splenomegaliei (dacă erau prezente)

- medulograma / biopsie osteomedulara fără infiltrate tumorale

RĂSPUNS PARȚIAL FOARTE BUN (VGPR)

- proteină monoclonală IgM detectabilă, dar redusă cu mai mult de 90% față de diagnostic
- regresia completă a determinărilor extramedulare de boală (ex. adenopatii / splenomegalie), dacă erau prezente
- fără semne de boală activă

RĂSPUNS PARȚIAL (PR)

- reducerea proteinei monoclonale între 50- 90% față de diagnostic
- regresia determinărilor extramedulare de boală (ex. adenopatii / splenomegalie), dacă erau prezente
- fără semne de boală activă

RĂSPUNS MINOR (MR)

- reducerea proteinei monoclonale între 25- 50% față de diagnostic
- fără semne de boală activă

BOALĂ STABILĂ (SD)

- reducerea proteinei monoclonale sub 25% față de diagnostic sau creșterea proteinei monoclonale sub 25% față de diagnostic
- fără progresia determinărilor extramedulare de boală (ex. adenopatii / splenomegalie)
- fără semne de boală activă

BOALĂ PROGRESIVĂ (PD)

- creșterea proteinei monoclonale cu peste 25% față de nadir (cea mai mică valoare a proteinei monoclonale sub tratament)
- progresia determinărilor extramedulare/ semnelor de boală

II. TRATAMENT LA RECĂDERE

A. Pacienți FIT:

- recădere sub 12 luni, după terapie bazată pe rituximab
 - trial clinic
 - ibrutinib [III,A]
- recădere între 2- 3 ani, după terapie bazată pe rituximab
 - trial clinic
 - repetarea regimului terapeutic pe bază de rituximab sau alternative [IV, B]
 - ibrutinib [III,A]
- recădere peste 3 ani, după terapie bazată pe rituximab
 - trial clinic
 - repetarea regimului terapeutic pe bază de rituximab sau alternative [IV, B]
 - ibrutinib [III,A]

B. Pacienți UNFIT:

- recădere sub 12 luni, după terapie bazată pe rituximab
 - trial clinic
 - ibrutinib [III,A]
- recădere între 2- 3 ani, după terapie bazată pe rituximab

- trial clinic
- repetarea regimului terapeutic pe bază de rituximab sau alternative [IV, B]
- ibrutinib [III,A]

c. recădere peste 3 ani, după terapie bazată pe rituximab

- trial clinic
- repetarea regimului terapeutic pe baza de rituximab sau alternative [IV, B]
- ibrutinib [III,A]

Autotrasplantul poate fi o opțiune la pacienții tineri cu boală chimiosensibilă, dar recăderea rapidă și evoluție clinică agresivă [IV, B]. Transplantul medular allogeneic este indicat numai în cadrul trialurilor clinice în cazuri bine selectate.

Alte regimuri terapeutice care pot fi folosite în MW simptomatică în prima linie, recădere sau terapie de salvare:

CLORAMBUCIL

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

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

Repetarea ciclului se efectuează la 6 săptămâni

Ambele tipuri de administrări se efectuează pentru minimum 6 luni

FLUDARABINA

- Fludarabina 25-30 mg/ m²/zi IV (30 min) zilele 1-5

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pt 6 cicluri

FC +/- R

- Ciclofosfamida: 1,000 mg/ m² IV ziua 1
- Fludarabina: 20 mg/ m²/zi IV zilele 1-5
- +/- Rituximab 375 mg/ m²/zi ziua 1

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pt 6 cicluri

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

Sau

- Ciclofosfamida: 250-300 mg/ m²/zi IV (30 - 60 min) zilele 1- 3
- Fludarabina: 30 mg/ m²/zi IV (30 min) zilele 1-3
- +/- Rituximab 375 mg/ m²/zi ziua 1

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pt 6 cicluri

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

CLADRIBINA / RITUXIMAB

- Rituximab 375 mg/ m² ziua 1,
- Cladribina 0,1 mg/kg/zi sc zilele 1-5

Se pot efectua cel mult 4 cicluri administrate lunar

R-CHOP.

- Rituximab 375 mg/ m² ziua 0 (înainte de CHOP),
- Ciclofosfamide 750 mg/m² i.v , ziua 1
- Doxorubicin 50 mg/m² i.v, ziua 1
- Vincristine 1.4 mg/m² (max. 2.0 mg/day), ziua 1

- Prednisone 100 mg/m² oral, Z 1–5

Ciclul se repetă la 21 zile, total patru- opt cicluri. Dacă apar semne de neuropatie, administrarea de vincristine se va opri.

URMARIREA PE TERMEN LUNG

Monitorizare acestor pacienți se face prin: examen obiectiv; hemogramă, investigații biochimice de rutină; electroforeză/ cuantificarea IgM.

Monitorizarea se face la 3 luni pentru primii 2 ani; apoi la 4- 6 luni pentru următorii 3 ani; și ulterior la 6- 12 luni. Nu se recomandă monitorizare imagistică.

O atenție deosebită se acordă transformării într-o altă limfoproliferare, mielodisplaziei secundare și cancerelor secundare.

Supraviețuirea mediană este peste 10 ani pentru pacienții tineri, această supraviețuire este ceva mai redusă pentru pacienții vârstnici.

Nivelul dovezii și gradele de recomandare (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System)

Nivelul dovezii

- I. Dovezi de la cel puțin un trial mare, randomizat cu metodologie de bună calitate sau meta- analize de trialuri randomizate bine conduse, fără heterogenitate.
- II. Trialuri randomizate mici sau trialuri randomizate mare, dar cu metodologie de calitate redusă sau meta- analize de trialuri randomizate cu metodologie de calitate redusă, cu heterogenitate.
- III. Studii de cohort prospective
- IV. Studii de cohort retrospective sau studii case-control
- V. Studii fără grup de control, case reports, opinia experților

Grad de recomandare

- A. Dovezi puternice despre eficacitate cu beneficii clinice substanțiale, recomandare - puternică.
- B. Dovezi puternice sau moderate pentru eficacitate, dar cu beneficii clinice limitate, recomandare – în general recomandate.
- C. Dovezi insuficiente pentru eficacitate sau beneficii, dar acestea nu depășesc riscurile sau dezavantajele (efecte adverse, costuri, . . .), recomandare- opțională
- D. Dovezi modeste împotriva eficacității sau pentru existența de efecte nedorite, recomandare- în general nerecomandate.
- E. Dovezi puternice împotriva eficacității sau pentru existența de efecte nedorite, recomandare – niciodată.

Bibliografie:

1. Kastritis et al, Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 0 (Supplement 0): iv1–iv10, iunie 2018
2. NCCN guidelines versiunea 1, 2020
3. Uptodate 2020