

WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIA – EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGENÉZA, DIAGNOSTIKA A TERAPIA

Elena Tóthová

Klinika hematológie a onkohematológie, LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice

Waldenströмова makroglobulinémia je definovaná prítomnosťou monoklonového imunoglobulínu typu IgM a histologickým dôkazom lymfoplazmocytového lymfómu. Podobne ako u iných lymfoproliferatívnych ochorení s nízkym stupňom malignity, aj v liečbe Waldenströmovej makroglobulinémie sa významne uplatňujú purínové analógy, buď v monoterapii alebo v kombinácii s alkylačnými cytostatikami alebo spolu s aplikáciou monoklonových protilátok (rituximab, alemtuzumab). V posledných rokoch sú úspešne testované aj ďalšie nové lieky, ktoré našli uplatnenie aj v liečbe mnohopočetného myelómu (inhibitory proteazómu, inhibitory signálnych ciest). Vysokodávkovanou chemoterapiou s autológnou transplantáciou sa dosahuje vyšší počet celkových odpovedí na liečbu ako s konvenčnou chemoterapiou a je vhodná pre pacientov s pokročilým ochorením, kde zlyhala konvenčná liečba s alkylačnými látkami.

Kľúčové slová: Waldenströмова makroglobulinémia, alkylačné látky, purínové analógy, rituximab a autológná transplantácia krvovorných buniek.

WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA – EPIDEMIOLOGY, ETHIOPATOGENESIS, DIAGNOSTIC AND TREATMENT

Waldenström's macroglobulinemia is characterized by an IgM-expressing lymphoplasmacytoid lymphoma that infiltrates the bone marrow. Therapy is currently reserved for symptomatic patients. There is increasing evidence that purine analogs (PA), and the monoclonal antibody (rituximab, alemtuzumab), active in low-grade lymphoid malignancies are also active in Waldenström's macroglobulinemia resistant to alkylating agents. The advances in the biological understanding of Waldenström's macroglobulinemia are yielding newer and more targeted therapies for the treatment of this malignancy (proteasome inhibitors, signal inhibitors). High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation should be considered for all fit patients with advanced disease where conventional options have failed.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, alkylating agents, nucleoside analogues, rituximab, autologous stem cell transplant.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (5): 301–304

Incidenca a definícia ochorenia

Waldenströмова makroglobulinémia (WM) je pomerne zriedkavé lymfoproliferatívne ochorenie s incidenciou iba 0,4/100 000 obyvateľov vo veku menej ako 45 rokov, avšak so stúpajúcim vekom narastá aj výskyt tohto ochorenia. Častejšie bývajú postihnutí muži ako ženy. Prvýkrát popísal ochorenie pred viac ako 60 rokmi Jan Gosta Waldenström na základe niektorých klinických príznakov (krvácanie z nosa a z úst, lymfadenopatia, trombocytopenia, zvýšená sedimentácia erytrocytov, zvýšená viskozita séra, zvýšený počet lymfoidných buniek v kostnej dreni a normálny nález na kostiach) (1, 2, 3, 14, 20). Upresnenie diagnózy Waldenströmovej makroglobulinémie priniesla až WHO klasifikácia maligných ochorení, ktorá definovala histopatologický základ tejto nozologickej jednotky – lymfoplazmocytový lymfóm infiltrujúci kostnú dreň (KD), ktorý produkuje monoklonový imunoglobulín typu IgM. Diagnostické kritériá WM sú uvedené v tabuľke 1.

Klinické prejavy ochorenia

Príznaky choroby je možné rozdeliť na:

- prejavy insuficiencie kostnej drene,
- prejavy spôsobené toxicitou monoklonového imunoglobulínu,
- prejavy súvisiace s extramedulárnou proliferáciou lymfoplazmocytového lymfómu (lymfadenopatia, splenomegália) (3, 5, 6, 7)

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá Waldenströmovej makroglobulinémie (Owen 2003).

- monoklonový IgM akejkoľvek koncentrácie
- infiltrácia kostnej drene malými lymfocytmi s plazmocytoidnou/plazmocelulárnou diferenciáciou
- intertrabekulárny typ infiltrácie KD
- povrchový imunoglobulín IgM+
- imunofenotyp CD5-(zriedka+), CD10– (zriedka+), CD19+, CD20+, CD22+, CD23–, CD25+ CD27+, FMC7+, CD103–, CD138–

Môžu sa objaviť aj variácie z tohto imunofenotypu, preto je vždy nutné starostlivo vylúčiť iné typy lymfoproliferatívnych ochorení. To platí hlavne pre prípady CD5+, ktoré si vyžadujú vylúčenie B-CLL a lymfómu z plášťových buniek (MCL).

K nešpecifickým príznakom patrí únava, pocit slabosti a nevýkonnosti, úbytok na váhe, subfebrilita (tabuľka 2).

Príznaky spôsobené malignou infiltráciou

Lymfadenopatia, postihnutie orgánov

Lymfadenopatia a hepatosplenomegália sprevádza ochorenie u 7–30 % pacientov. Príznaky z extralymfatickej infiltrácie sú zriedkavé, môžu sa týkať ktoréhokoľvek orgánu a u 3–5 % pacientov sa objavujú infiltrácie v pľúcach ako nodulárne a/alebo difúzne infiltráty.

Tabuľka 2. Príznaky Waldenströmovej makroglobulinémie.

Príznaky spôsobené masou nádorových buniek a cytokínmi produkovanými touto masou:	Príznaky spôsobené monoklonovým imunoglobulínom:
cytopenia	hyperviskozita
febrilita a subfebrilita	kryoglobulinémia
nočné potenie	chladové aglutiníny
úbytok hmotnosti	neuropatia
lymfadenopatia	amyloidóza
organomegália	

Boli popísané aj infiltráty v CNS. Predpokladá sa, že dlhotrvajúca hyperviskozita poškodí vaskulárnu permeabilitu v mozgu a umožní perivaskulárnu infiltráciu lymfoplazmocytoidnými bunkami, čo môže spôsobiť zmätenosť, stratu pamäti, dezorientáciu, poruchu motoriky a prípadne aj komatózny stav. Neurologické príznaky môžu vzniknúť nielen ako následok hyperviskozity, ale tiež dôsledkom infiltrácie CNS (6, 7).

Anémia, trombocytopenia a pancytopenia

Cytopenia postihujúca jednu alebo viac línii môže byť buď vlastným prejavom ochorenia, alebo sa môže objaviť až v priebehu liečby.

Príznaky spôsobené monoklonovým imunoglobulínom

Hyperviskóznny syndróm a jeho následky

Molekuly IgM majú vysokú molekulovú hmotnosť a sklon k agregácii, preto spolu s poruchou deformability erytrocytov významne ovplyvňujú viskozitu krvi. Zvýšená viskozita a zhoršená deformovateľnosť erytrocytov narušajú mikrocirkuláciu, čo je príčinou krvácania. Vplyvom zvýšenej viskozity vznikajú aj zmeny na očné pozadí (preplnené kapiláry a mikrokrvácanie), čo vedie k zhoršovaniu sa zraku. Chronická bolesť hlavy je spôsobená zvýšeným objemom plazmy a zvýšeným vnútrolebečným tlakom. Hyperviskozita a zvýšený objem plazmy môžu viesť aj k srdcovému zlyhaniu. Každý monoklonový imunoglobulín môže reagovať s rôznymi koagulačnými faktormi a viesť k poruche koagulácie. Makroglobulín môže tiež väzbu na trombocyty spôsobiť poruchu ich funkcie, predovšetkým poruchy adhézie a agregácie.

Prejavy spôsobené ukladaním monoklonového IgM

Monoklonový imunoglobulín typu IgM sa môže ukladať v rôznych orgánoch a spôsobiť ich poškodenie. Môže sa vychytávať v glomeruloch, precipitovať a tvoriť subendoteliálne depozity, viesť k poškodeniu obličiek až k renálnej insuficiencii.

Depozity monoklonového IgM sa môžu ukladať do kože a v ojedinelých prípadoch do tráviaceho traktu s klinickými prejavmi hnačiek, malabsorpcie alebo gastrointestinálneho krvácania. Biopsia dokázala depozity IgM v lamina propria alebo v submukóze čreva (11, 12, 13).

Neuropatia

Neuropatiu trpí približne 20 % chorých s WM. Neuropatia má častejšie charakter senzorickej demyelizačnej neuropatie. Výnimočne bývajú postihnuté aj motorické nervy.

Patofyziologickým podkladom je monoklonová protilátka typu IgM, ktorá je namierená proti niektorému antigénu nervových vlákien (10, 11).

Choroba z chladových aglutinínov (cold agglutinin disease)

Chladové aglutiníny sú autoprotilátky, ktoré sa viažu na antigény erytrocytov. Monoklonové chladové protilátky typu IgM se naviažu na antigény erytrocytov pri teplote < 37 °C. Erytrocyty s naviazanými protilátkami sú potom hemolyzované dominantne v bunkách monocytovo-makrofágového systému, takže hemolýza je v týchto prípadoch extravaskulárna a exacerbuje sa po prechladnutí alebo po mykoplazmovej infekcii.

Vyšetrenia potrebné na potvrdenie diagnózy

Na rozdiel od mnohopočetného myelómu (MM) nie je v definícii WM uvedený limit pre koncentráciu monoklonového imunoglobulínu typu IgM. Výsledky klinických štúdií ukázali, že koncentrácia monoklonového IgM nekoreluje s množstvom patologických buniek v kostnej dreni.

Ak je podozrenie na WM, odporúčajú sa nasledovné vyšetrenia:

- trepanobiopsia lopaty panvovej kosti,
- biochemické parametre charakterizujúce funkcie obličiek a pečene,
- vyšetrenie antierytrocytových protilátok a pri pozitívne chladových aglutinínov aj dôkaz kryoglobulínu,
- beta2-mikroglobulín,
- CT vyšetrenie – vhodné u symptomatických chorých pred liečbou, ale nie je nutné u asymptomatických chorých,
- u pacientov s neuropatiou je vhodné EMG vyšetrenie a prípadne vyšetrenie protilátky proti glykoproteínu asociovanému s myelínom (*anti-MAG anti-myelin associated glycoprotein*); anglické odporúčania pre diagnostiku a liečbu WM z roku 2006 uvádzajú vyšetrenie i ďalších protilátok, napr. proti gangliozidom a sulfatidom, zvlášť u pacientov s ťažkou neuropatiou a negatívnymi anti-MAG protilátkami; tieto vyšetrenia získavajú na dôležitosť, pokiaľ sú urobené pred začatím cytoredukčnej liečby (14, 15, 17).

Histologické a imunofenotypové vyšetrenie kostnej drene

Histologický dôkaz infiltrácie kostnej drene (KD) je zásadný pre stanovenie tejto diagnózy, lebo infiltrácia KD je vždy prítomná. Je tvorená malými lymfocytmi so zreteľnou diferenciáciou smerom k plazmocytoïdným bunkám a plazmocytom. Bunky lymfoplazmocytoïdného lymfómu exprimujú typické CD znaky (CD5–, CD10–, CD19+, CD20+, CD22+, CD23–, CD25+ CD27+ CD75–, CD79+, CD103–, CD138–, FMC7+, BCL1+, BCL6–, PAX5+).

Morfologicky vo väčšine prípadov ide o intertrabekulárny typ infiltrácie. Pokiaľ je infiltrácia iba paratrabekulárna, je nutné diferenciálnou diagnostikou odlišiť folikulový lymfóm, zvlášť ak je prítomná lymfadenopatia. Kombinácia morfologických a imunofenotypových znakov spolu s typom infiltrácie umožňujú dobre definovať túto jednotku (16, 17, 18).

Biopsia KD je preto obligátnym vyšetrením pre stanovenie diagnózy, zatiaľ čo extirpácia lymfatickej uzliny je odporúčaná iba v tých prípadoch, keď je lymfadenopatia viditeľná a dobre dostupná. Biopsia KD je preto odporúčaná u všetkých chorých so zisteným monoklonovým imunoglobulínom typu

IgM, u ktorých klinické alebo laboratórne parametre odpovedajú prítomnosti lymfoproliferatívneho ochorenia alebo u tých pacientov, ktorí majú prítomné poškodenie organizmu monoklonovým imunoglobulínom, zvlášť ak je vyžadovaná cytoredukčná liečba. Diagnostické kritériá sú uvedené v tabuľke 1.

Cytogenetické abnormality

Cytogenetickým vyšetrením boli popísané pomerne časté numerické a štrukturálne abnormality. Žiadna z nich však nie je špecifická pre WM. FISH analýzou nebola potvrdená translokácia zasahujúca lokus 14q32, ktorá bola nájdená u IgM myelómu, avšak delécia 6q bola nájdená u viac ako polovice chorých. Jej prognostický význam považuje časť autorov za nejasný, iná skupina ho uvádza ako ukazovateľ nepriaznivej prognózy (14).

Diferenciálna diagnóza monoklonovej IgM gamapatie

Monoklonový imunoglobulín typu IgM môže sprevádzať aj iné lymfoproliferácie, najmä zo skupiny nízkoagresívnych NHL. U týchto ochorení však koncentrácia monoklonového IgM nepresahuje 30 g/l.

Monoklonová gamapatia neurčeného významu typu IgM (MGUS)

Pokiaľ je prítomný monoklonový IgM a nie je dokázané žiadne maligne ochorenie (negatívny nálež v biopsii kostnej drene, nie je prítomná lymfadenopatia) a nie sú prítomné príznaky poškodenia organizmu, v týchto prípadoch ide o monoklonovú gamopatiu neurčeného významu (MGUS).

Asymptomatická forma Waldenströmovej makroglobulinémie

AK je histologicky potvrdená infiltrácia KD lymfoplazmocytoïdným lymfómom, ide o Waldenströmovu makroglobulinémiu bez ohľadu na výšku koncentrácie Molg. Pokiaľ nie sú prítomné žiadne známky ochorenia (okrem infiltrácie KD a prítomnosti monoklonového IgM), hovoríme o asymptomatickej forme Waldenströmovej makroglobulinémie. Rozlíšenie od MGUS je možné iba pomocou trepanobiopsie a histologického zhodnotenia KD (16, 17, 18).

Odlíšenie WM od mnohopočetného myelómu (MM)

Klasické morfologické odlíšenie Waldenströmovej makroglobulinémie na základe zrnčenia lymfocytov, lymfoplazmocytoïdných buniek a plazmocytoïtov od infiltrácie mnohopočetným myelómom sa nemusí vždy podať. Pacienti s mnohopočetným myelómom (MM) typu IgM mávajú menej intenzívnu osteolýzu, takže ani absenciu osteolytických zmien nie je možné považovať za jednoznačný argument pre WM (3, 10, 16).

K odlišeniu môže pomôcť cytogenetické vyšetrenie. Translokácia v oblasti lokusu pre ťažký reťazec Ig na chromozóme 14 je častá u MM a nezvyčajná u lymfoplazmocytového lymfómu.

Liečba Waldenströmovej makroglobulinémie

Cieľom liečby je potlačenie patologického klonu a navodenie remisie. Kritériá odpovede na liečbu u WM uvádza tabuľka 3. Chemoterapia nie je kúratívna, má len paliatívny potenciál. Odporúča sa počkať so začatím liečby do prepuknutia prvých klinických príznakov ochorenia.

Indikácie na začatie liečby:

- klinické príznaky a prejavy hyperviskozity (neurologické alebo očné prejavy),
- periférna neuropatia,
- amyloidóza,
- symptomatická kryoglobulinémia,
- cytopénia (hemoglobín < 100 g/l a/alebo trombocyty < 100 x 10⁹/l)

Koncentrácia monoklonového Ig sama o sebe nie je indikáciou na začatie liečby, avšak pri vysokých koncentráciách je potrebné intenzívne pátrať po príznakoch hyperviskozity. Klinicky jasné prejavy hyperviskozity nastupujú až pri vzostupe viskozity nad 4 Cp (normálna hodnota je 1,8 Cp) (8, 17, 18).

Plazmaferéza

Plazmaferéza je indikáciou u pacientov s klinicky závažnými príznakmi hyperviskozity. Plazmaferéza s výmenou 1 – 1,5 plazmatického objemu zníži viskozitu asi o 60 – 75 % (9, 19, 20).

U pacientov, ktorí sú rezistentní na medikamentóznú liečbu a dominujú u nich príznaky hyperviskozity, sú indikované opakované plazmaferézy s cieľom udržania viskozity v prijateľných hodnotách. Opakovaná plazmaferéza je niektorými autormi považovaná za liečbu vhodnú pre pacientov vo vyššom veku s príznakmi hyperviskozity, u ktorých je kontrindikovaná cytostatická liečba. Efekt plazmaferézy nastupuje pomerne rýchlo a trvá 4 – 6 týždňov. Je vhodná aj ako úvod do chemoterapie.

Alkylačné cytostatiká

Klasickým liekom podávaným dlhodobo pri WM je chlorambucil. Túto liečbu volíme u starších pacientov, ktorí nie sú kandidátmi pre vysokodávkovanú chemoterapiu s autológnu transplantáciou.

Počas liečby chlorambucilom sa dosahovala liečebná odpoveď asi u 50 – 60 % chorých, avšak dosiahnutie kompletnej remisie (KR) bolo vzácné. Kontinuálna perorálna liečba chlorambucilom vedie k liečebnej odpovedi veľmi pomaly a ani podávanie pulzných dávok nevedlo k signifikantnému zlepšeniu prežívania (medián 5, 4 roka v oboch skupi-

nách). Doposiaľ nebolo dokázané, že by podávanie chlorambucilu v rámci udržiavacej liečby malo ďalší pozitívny aditívny účinok (19, 20, 21).

Kombinované liečebné režimy založené na alkylačných cytostatikách viedli síce k lepším odpovediam, avšak žiadne randomizované porovnania monoterapie vs polychemoterapie neboli doposiaľ realizované.

Adenozinové analógy – fludarabín a cladribín

Purínové analógy dosahujú v monoterapii u predtým liečených pacientov 30 – 70 % liečebných odpovedí. A podobne ako u chronickej lymfocytovej leukémie, bola dokázaná synergia s alkylačnými cytostatikami. Kombináciou fludarabínu alebo 2-chlordeoxyadenozínu s alkylačným cytostatikom je možné dosiahnuť vysoký počet liečebných odpovedí. Na túto liečbu reagujú aj tí pacienti, ktorí relabovali, alebo sú rezistentní na chlorambucil či na purínové analógy v monoterapii. Pokiaľ sa tieto lieky použijú, je nutné počítať s ich imunosupresívnym a myelosupresívnym účinkom (1, 19, 21).

Monoklonové protilátky

Rituximab (monoklonová protilátka anti-CD 20) v monoterapii (podanie 1 x týždenne počas 4 týždňov) dosahuje 30 – 60 % liečebných odpovedí. Nástup liečebnej odpovede je pomalý, obvykle až 3 mesiace po podaní rituximabu (17, 19, 21).

Zvýšenie celkovej dávky, aplikácia v 1. až 4. a v 12. až 16. týždni síce nezvýšili počet liečebných odpovedí (44 %), ale výrazne sa predĺžilo trvanie remisie (medián 16 mesiacov).

Prekvapivým môže byť prechodný vzostup koncentrácie monoklonového IgM so zvýšením viskozity po aplikácii rituximabu. Predpokladá sa, že apoptóza lymfoplazmocytových buniek navodená rituximabom, môže spôsobiť uvoľnenie monoklonového IgM z týchto buniek a jeho prechodný vzostup v krvi.

Rituximab v monoterapii bol podávaný tiež pacientom s chorobami spôsobenými monoklonovým imunoglobulínom IgM bez dôkazu malígnej infiltrácie v KD s cieľom zlepšenia príznakov spôsobených neuropatiou. Rituximab otvoril novú cestu bezpečnejšej liečby IgM neuropatie, avšak dlhodobé výsledky by mohli priniesť až prospektívne randomizované štúdie.

Ďalšou indikáciou pre monoterapiu s rituximabom je choroba chladových imunoglobulínov a kryoglobulinémia, kde je rituximab účinný u 54 % – 80 % chorých.

Rituximab bol podávaný v kombinácii s cytostatickou liečbou (R-CVP a R-CHOP) a to tak u novodiagnostikovaných pacientov, ako aj v prípadoch rezistentných WM. Počet odpovedí na liečbu bol podstatne vyšší, ale rovnako aj toxicita aplikovanej

terapie. Ďalšou monoklonovou protilátkou aplikovanou v liečbe WM je alemtuzumab (17, 19, 20).

Expresia antigénu CD52 bola dokázaná na všetkých bunkách Waldenströmovej makroglobulinémie, chýba iba na plazmocytoch, ktoré patria k patologickému klonu. Densita CD52 bola podobná ako u chronickej lymfocytovej leukémie. Dôležité bolo tiež zistenie, že mastocyty KD, ktorých počet je pri Waldenströmovej makroglobulinémii zvýšený, exprimujú tiež antigén CD52 a sú teda zasiahateľné monoklonovou protilátkou namierenou proti tomuto antigénu (mastocyty sa podieľajú na udržaní aktivity malígneho klonu).

Thalidomid a IMiDS

Thalidomid našiel uplatnenie pri viacerých hematologických chorobách, najmä pri mnohopočetnom myelóme. Určitá miera aktivity bola dokázaná aj v monoterapii pri WM, liečebná odpoveď bola zaznamenaná u 5/25 liečených s mediánom trvania odpovede 11 mesiacov. Alternatívou pre cytopenických pacientov je súčasná aplikácia thalidomidu s rituximabom. Predbežné štúdie potvrdili aj efekt bortezomibu u WM.

Vysokodávkovaná chemoterapia s autológnu alebo alogénnu transplantáciou

Podobne ako pri MM, bola testovaná vysokodávkovaná chemoterapia s autológnu transplantáciou aj u WM, počet pacientov však nie je veľký a vplyv na celkové prežívanie nebol doposiaľ uvedený. Vysokodávkovaná chemoterapia dosahuje podstatne vyšší počet CR (20 %) a počet celkových odpovedí je 70 – 80 %.

Vysokodávkovaná chemoterapia však nebola porovnávaná v rámci prospektívnych klinických štúdií s inou formou klasickej liečby, takže nepoznáme doposiaľ odpoveď na otázku ako ovplyvní bezpríznakové a celkové prežívanie. Je vhodnou liečbou pre vybranú skupinu chorých s primárne refraktérnym alebo včasne relabujúcim ochorením (3, 6, 11, 12, 21).

Alogénna transplantácia je liečbou voľby iba pre mladých pacientov, pre ktorých nie je dostupná žiadna vhodnejšia liečba.

Kortikoidy

V svislosti s lymfoplazmocytovým lymfómom sa usudzovalo, že pri tejto chorobe nie sú účinné glukokortikoidy. Avšak existujú situácie, v ktorých je ich podávanie považované za vhodné. Pozitívny účinok glukokortikoidov bol pozorovaný u pacientov s kryoglobulinémiou, pretože môžu ovplyvniť imuno-komplexovú vaskulitídu. Kortikosteroidy sú prínosné pri autoimunitných prejavoch (hemolytická anémia, autoimunitná trombocytopenia).

Liečba perzistujúceho a recidivujúceho ochorenia

U pacientov s rezistenciou alebo recidivujúcim ochorením sú odporúčané purínové analógy podávané samostatne alebo v kombinácii s alkylačnými látkami, monoklonové protilátky v monoterapii alebo v kombinácii s cytostatikami (FCR, R-CHOP). Mladším pacientom je odporúčaná autológna transplantácia krvotvorných buniek po vysokodávkovanej chemoterapii, ev. nové lieky (thalidomid, bortezomib). Kritériá liečebných odpovedí podľa Webera, doplnené Kimbly z roku 2006, uvádza tabuľka 3.

Prognóza Waldenströmovej makroglobulinémie

WM je doposiaľ nevyliciteľným ochorením s indolentným priebehom. Priemerné prežívanie pacientov s týmto ochorením je 5 rokov, ale približne 20 % chorých žije > ako 20 rokov a 10–20 % chorých s touto diagnózou zomiera z inej príčiny ako WM.

Vo vzácných prípadoch, kedy je monoklonová IgM-gamapatia komplikovaná súčasne prebiehajúcou AL-amyloidózou, je priemerné prežívanie iba 11,1 mesiaca. V priebehu ochorenia môže dôjsť k zvratu do lymfoproliferatívneho ochorenia vyššieho stupňa malignity.

Posledná publikovaná analýza prognostických faktorov v štúdií z Mayo kliniky (337 pacientov) uvádza medián prežívania od stanovenia diagnózy 6,4 roka a univariačnou a multivariačnou analýzou dokázala niektoré nepriaznivé prognostické faktory. Ich prehľad, ako aj dĺžku prežívania v závislosti od ich prítomnosti uvádza tabuľka 4. Medzinárodný prognostický index (ISS), ktorý je platný pre mnohopočetný myelóm má platnosť aj pre pacientov s MW.



prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.
Klinika hematológie a onkohematológie, LF UPJŠ
Tr. SNP 1, 041 90 Košice
FN L. Pasteura
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: etothova@post.sk

Tabuľka 3. Kritériá liečebnej odpovede (Kimbly 2006).

Kompletná remisia (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Potvrdenie vymiznutia monoklonového IgM pomocou imunofixácie. • Pri histologickom vyšetrení kostnej drene nesmú byť prítomné malígne bunky. • Vymiznutie lymfadenopatie alebo organomegálie (CT vyšetrenie). • Vymiznutie ďalších príznakov spôsobených ochorením. • Opakované potvrdenie CR je nutné najmenej po 6 týždňoch pomocou opakovaného, ďalšieho negatívneho výsledku imunofixačného vyšetrenia monoklonového imunoglobulínu.
Parciálna remisia (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Pokles koncentrácie monoklonového IgM najmenej o 50 % oproti vstupnej hodnote. • Zmenšenie prípadnej lymfadenopatie najmenej o 50 % podľa CT vyšetrenia. • Žiadne nové príznaky aktivity ochorenia
Malá liečebná odpoveď (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • Pokles monoklonového IgM > 25 % a < 50 % oproti vstupnej hodnote pred liečbou. • Žiadne nové príznaky aktivity ochorenia.
Stabilné ochorenie (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • Odchýlky koncentrácie monoklonového IgM < 25 %, bez progresie lymfadenopatie, organomegálie, cytopénie alebo ďalších príznakov ochorenia.
Progresia ochorenia (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • Vzostup koncentrácie monoklonového Ig najmenej o 25 %, potvrdený ďalším meraním, alebo progresia klinicky dôležitých príznakov vplyvom progresie ochorenia (anémia, trombocytopenia, leukopénia, lymfadenopatia/organomegálie, alebo symptómy (opakované teploty > 38,4 °C), nočné potenie, úbytok hmotnosti > 10 %, zhoršenie prejavov hyperviskozity, kryoglobulinémie či amyloidózy, ktoré zreteľne súvisia s Waldenströmovou makroglobulinémiou.

Tabuľka 4. Nepriaznivé prognostické ukazovatele Waldenströmovej makroglobulinémie.

Štúdia	Nepriaznivé prognostické ukazovatele	Počet nepriaznivých prognostických faktorov – stratifikácia	Prežívanie (OS)
Gobi, 1994	<ul style="list-style-type: none"> • Hb < 90 g/l • vek > 70 rokov • úbytok hmotnosti • kryoglobulinémia 	0 – 1 faktor 2 – 4 faktory	medián 80 mesiacov medián 48 mesiacov
Morel, 2000	<ul style="list-style-type: none"> • vek > 65 rokov • albumín < 40 g/l • 1 cytopénia = 1 bod • > ako 1 cytopénia = 2 body cytopénia: Hb < 120 g/l trombocyty < 150,10⁹/l leukocyty < 4,10⁹/l 	0 – 1 2 3 – 4	5-ročné 87 % 5-ročné 62 % 5-ročné 25 %
Dhodapkar, 2001	Beta2-MG > 3 mg/l Hb < 120 g/l IgM < 40 g/l	Beta2-MG < 3 a Hb > 120 Beta2-MG < 3 a Hb > 120 Beta2-MG < 3 a Hb < 120 Beta2-MG > 3 a IgM > 40 Beta2-MG > 3 a IgM < 40	5-ročné 87 % 5-ročné 87 % 5-ročné 63 % 5-ročné 53 % 5-ročné 21 %
Merlini, 2003	vek ≥ 60 rokov hemoglobín < 100 g/l albumín < 35 g/l	vek < 60, Hb > 100, albumín > 35 vek ≥ 60, Hb < 100, albumín < 35 iné kombinácie	medián 178 mesiacov medián 33 mesiacov medián 84 mesiacov

Vysvetlivky: Hb = hemoglobín, Beta2MG = mikroglobulín

Literatúra

- Adam Z, Šmardová J, Ščudla V. Waldenströmova makroglobulinémia – klinické prejavy, diferenciálna diagnostika a prognóza nemoci. Vnitřní Léč. 2007; 53(12): 1325–1337.
- Adam Z, Ščudla V, Krejčí M, Kořístěk Z. Léčba Waldenströmovy makroglobulinémie a léčba nemocí způsobených monoklonálním gamaglobulinem. Vnitřní Léč. 2008; 54(1): 68–83.
- Anagnostopoulos A. The role of autologous transplantation in Waldenström's macroglobulinemia. Hematology J. 2007; 92(6): 89–90.
- Kyle RA. Frontline treated of Waldenström's macroglobulinemia. Hematology J. 2007; 92(6): Suppl 2. 84–85.
- Leblond V. Role of purine analogs in front line treatment of Waldenström's macroglobulinemia. Haematology, J. 2007; 92(6): Suppl 2. 85–86.
- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia. Consensus panel recommendation from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol 2003; 30: 567–584.
- Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome? Acta Med Scand 1944; 117: 217–247.
- Wicklund MP, Kissel JT. Paraproteinemic neuropaty. Curr Treat Options Neurol 2001; 3: 147–156.
- Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Blood 2006; 107: 3442–3446.
- Johnson SA, Birchall J, Luckie C et al. Guidelines on management of Waldenström's macroglobulinemia. Brit J Haematol 2006; 132: 687–697.
- Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K et al. Treatment recommendation in Waldenström's macroglobulinemia. Consensus panel recommendation from the second international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol 2003; 30: 121–126.

- Giudice I, Matutes E, Osuji N et al. Delayed response to fludarabine in lymphoplasmocytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia. Hematologia 2005; 90: 268–270.
- Klán J, Topinková E, Pelíšková D a kol. Waldenströmova makroglobulinémia v geriatrické praxi. Čes. geriat. Rev. 2004; 2(2): 40–44.
- Pochop P, Hochová I. Morbus Waldenström – retinopatie jako komplikace onemocnění. Čes. Slov. Oftal. 2003; 5(1): 23–27.
- Sakalová A., Škultéty J, Škultétyová D a kol. Problém diferenciálnej diagnózy a léčby Waldenströmovej makroglobulinémie. Klin. Okol. 2000; 13(3): 79–82.
- Johnson SA, Owen RG, Oscier DG et al. Phase III study of chlorambucil versus fludarabine as initial therapy for Waldenström's macroglobulinemia and related disorders. Clin Lymphoma 2005; 5(4): 294–297.
- Tam CS, Wolf MM, Westerman D et al. Fludarabine combination therapy is highly effective in first line and salvage treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma 2005; 5(4): 136–139.
- Khosravi SP, del castillo RA, Diaz M et al. Waldenström's macroglobulinemia. Ann med Intern 2006; 23(6): 291–293.
- Treon SP, Hunter ZR, Barnagan AR. CHOP plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Lymphoma 2005; 5: 273–277.
- Anagnostopoulos A, Parameswaran N, Waleska HH, et al. Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. Biology Blood Marrow Transplant 2006; 12: 845–854.
- Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA et al. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia: an update of a US Intergroup trial (SWOG S1003). Semin Oncol 2003; 30(2): 220–225.