

# WALDENSTRÖMIN MAKROGLOBULINEMIAN HOITO-OHJE

---

Laatinut: Suomen myeloomaryhmä (FMG) (hyväksytty 13.2.2019)

## Sisällysluettelo

1. Yleistä .....	1
2. Diagnoosivaiheen tutkimukset, riskiluokitus ja hoitodikaatiot .....	2
1.1. Diagnoosivaiheen tutkimukset .....	2
1.2. Riskiluokitus (IPSSWM) .....	3
1.3. Hoitodikaatiot .....	3
2. Hoitovasteen arviointi .....	4
3. Asymptomaattinen WM .....	4
4. Kliiniset tutkimukset .....	5
5. Erityistilanteita .....	5
5.1 Bing Neel syndrooma .....	5
5.2 IgM-paraproteiiniin liittyvä polyneuropatia .....	5
6. Ensilinjan hoito .....	6
7. Relapsin hoito .....	7
8. Viitteet .....	9

## 1. Yleistä

- Waldenströmin makroglobulinemia (WM) eli Waldenströmin tauti on lymfoplasmasyyttinen lymfooma (LPL) eli imusolmukesyöpä, jossa luuytimessä olevat kasvainsolut tuottavat immunoglobuliinia M (IgM) vereen (IgM paraproteiini). Mikäli paraproteiinia ei todeta tai se on jotain muuta tyyppiä kuin IgM, niin diagnoosi on lymfoplasmasyyttinen lymfooma. Yli 90 % potilaista todetaan MYD88 L265P mutaatio tautisoluisissa.
- Tauti saatetaan todeta jo oireettomassa vaiheessa, jolloin sitä seurataan ilman hoitoa. Hoito aloitetaan vasta kun tauti aiheuttaa oireita. Yleisin oire on väsymys, joka liittyy anemiaan. Myös IgM-paraproteiini voi aiheuttaa oireita, kuten hyperviskositeettia (päänsärky, näköhäiriöt) tai immunologisia oireita kuten ääreishermoveauriota (neuropatia) tai kylmällä ilmalla ilmenevää kehon ääreisosien sinerrystä (kylmäagglutiniinitauti). Imusolmukesuurentumia, sekä maksan ja pernan suurentumista voi esiintyä.

- Kyseessä on hidaskulkuinen, indolentti B-soluinen lymfooma, jonka kanssa useimmat potilaat elävät vuosia ja johon on monia tehokkaita hoitoja.

## 2. Diagnoosivaiheen tutkimukset, riskiluokitus ja hoitoindikaatiot

### 1.1. Diagnoosivaiheen tutkimukset

- Tutkimusten laajuus riippuu siitä kuinka todennäköisesti IgM-paraproteiiniin assosioitua tila vaatii hoitoa. Mikäli verenkuva on normaali ja IgM M-komponentti pieni, riittää usein pelkkä anamneesi ja kliininen status. Waldenströmin taudin diagnoosi edellyttää biopsiavahvistusta lymfoplasmasyyttisestä lymfoomasta (yleensä luuydinbiopsiasta), mutta tämä voidaan harkita tehtävän vasta jos hoidon aloitus tuntuu ajankohtaiselta.
- Laboratoriokokeet:
  - B-PVK+TVK
  - S-prot-Fr + S-ImmFix, S-IgGc-V (4949), P-Ig (20278), P-LD, P-Haptog (20476), E-Retik, S-B2Miglo (1171), E-Coombp (1213)
  - P-CRP, B-La, P-Krea, Na, K, ALAT, Afos, P-Bil, EKG, S-HIVAgAb, HCVAb, HBVPak, U-KemSeul
  - Lisätutkimuksia harkinnan mukaan:
    - Neuropatiaoireet: S-MAGAb (6100). Jos MAGAb negatiivinen, voidaan tutkia S-GangAb (4116) ja S-SulfAbM (6098).
    - Kylmähemagglutiniini: S-Kyhemag (2173)
    - Kryoglobuliinit: S-Kryog (3656)
    - Viskositeetti: P-Viskos (2978)
- Kuvantaminen: THX, vatsan UÄ.
- Luuydin: Bm-MGGFe, Bm-PAD, Bm-MYD88-D

## 1.2.Riskiluokitus (IPSSWM)

- International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM)<sup>1</sup>
- Tarkoitettu oireisen (ensilinjan) hoitoa vaativan taudin riskiluokitteluun (ei sovellu asymptomattisen taudin ennustearvioon). Potilaalta tulee tutkia tuore B2-mikroglobuliini ennen hoidon aloitusta.
- Perustuu aineistoon, jossa kaikilla potilailla oli IgM paraproteiini ja vähintään 20 % luuydinaffiisio.
- Etenkin pienen riskin potilailla on tärkeää välttää hoidon toksisuutta ja säilyttää elämänlaatu. Toistaiseksi ei ole osoitusta että jokin tietty hoitomuoto olisi suuren riskin potilailla parempi.
- 5 riskitekijää (kustakin yksi riskipiste):
  - Ikä > 65 vuotta
  - Hemoglobiini ≤ 115 g/l
  - Trombosyytit ≤ 100 x10E9/l
  - B2-mikroglobuliini > 3 mg/l
  - Seerumin M-komponentti > 70 g/l

Riskiluokka	Määritelmä	Osuus potilaista	5v elossaolo	Mediaani elinaika
Low Risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 riskitekijää ja ikä ≤ 65 vuotta</li> </ul>	27%	87%	142 kk
Intermediate Risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 riskitekijää tai ikä &gt;65 vuotta</li> </ul>	38%	68%	99 k
High Risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥3 riskitekijää</li> </ul>	35%	36%	44 kk

## 1.3.Hoitindikaatiot

- Vain oireiset hoidetaan.
- Hoitindikaatiot (IWWM-2 mukaisesti):
  - Kliiniset indikaatiot hoidon aloitukselle
    - Toistuva kuume, yöhikoilu, laihtuminen, väsymys
    - Hyperviskositeetti
    - Lymfadenopatia, joka on joko oireinen tai bulk (≥5 cm maksimiläpimitta)
    - Symptomaattinen hepatomegalia ja/tai splenomegalia
    - Waldenströmin taudista johtuva periferinen neuropatia
  - Laboratorio indikaatiot hoidon aloitukselle
    - Symptomaattinen kryoglobulinemia
    - Kylmäagglutinaatio anemia
    - Immuunihemolyyttinen anemia tai –trombosytopenia
    - Waldenströmin tautiin liittyvä nefropatia
    - Waldenströmin tautiin liittyvä amyloidoosi
    - Hemoglobiini ≤ 100 g/l
    - Trombosyytit < 100 x 10E9/L

## 2. Hoitovasteen arviointi

- Mahdollisen IgM flare takia vastetta ei tule arvioida liian varhain. Hoitovaste voi tulla hitaasti ja hoitovaste voi syventyä vielä hoitojen päätyttyä. Osittainenkin hoitovaste voi johtaa vuosia kestävään hoitovapaaseen aikaan. Tärkeintä on kliininen vaste, kuten anemian korjaantuminen. Ylihoitoa on vältettävä.
- Joskus käytetään myös termiä Major response = CR+PR, mutta tämä ei kuulu virallisiin vastekriteereihin.

Complete response (CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seerumin immunofiksaatiolla ei havaita monoklonaalista IgM proteiinia</li> <li>• Normaali seerumin IgM taso</li> <li>• Morfologisesti normaali luuydinaspiraatti ja –biopsia</li> </ul>
Very good partial response (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonaalinen IgM proteiini havaittavissa</li> <li>• <math>\geq 90\%</math> väheneminen seerumin IgM tasossa*</li> <li>• Täydellinen ekstramedullaarisen taudin häviäminen, eli lymfadenopatian ja splenomegalian häviäminen, jos sellaista alunperin ilmeni</li> <li>• Ei uusia aktiiviseen tautiin viittaavia oireita tai löydöksiä</li> </ul>
Partial response (PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonaalinen IgM proteiini havaittavissa</li> <li>• 50-89% väheneminen seerumin IgM tasossa*</li> <li>• Ekstramedullaarisen taudin väheneminen, eli lymfadenopatian/splenomegalian pieneneminen, jos sellaista alunperin ilmeni</li> <li>• Ei uusia aktiiviseen tautiin viittaavia oireita tai löydöksiä</li> </ul>
Minor response (MR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonaalinen IgM proteiini havaittavissa</li> <li>• 25-49% väheneminen seerumin IgM tasossa*</li> <li>• Ei uusia aktiiviseen tautiin viittaavia oireita tai löydöksiä</li> </ul>
Stable disease (SD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonaalinen IgM proteiini havaittavissa</li> <li>• <math>&lt; 25\%</math> väheneminen ja <math>&lt; 25\%</math> kasvu seerumin IgM tasossa*</li> <li>• Ei progressiota ekstramedullaarisessa taudissa, eli ei lymfadenopatian/splenomegalian lisääntymistä</li> <li>• Ei uusia aktiiviseen tautiin viittaavia oireita tai löydöksiä</li> </ul>
Progressive disease (PD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 25\%</math> kasvu seerumin IgM tasossa* matalimmasta arvosta (tarvitsee varmistuksen) ja/tai progressio tautiin liittyvissä kliinisissä ilmentymissä</li> <li>• Tarvitaan IgM tason <math>&gt; 5</math> g/l absoluuttinen nousu jos IgM nousu on ainoa progression kriteeri.</li> </ul>
*Muutokset IgM tasoissa voidaan mitata joko M-komponentin mittauksella tai seerumin totaali IgM mittauksella.	

## 3. Asymptomaattinen WM

- Asymptomaattisen WM diagnoosi edellyttää vähintään 10% klonaalisia lymfoplasmasyyttisiä soluja luuydinbiopsiassa tai monoklonaalista IgM paraproteiinia  $\geq 30$  g/l ilman päätte-elinvaurioita tai oireita.
- Asymptomaattisessa WM:ssä ei suositella hoitoa. Seuranta (verenkuva, P-IgM tai S-prot-Fr) esim. 3 kk välein ensimmäisen vuoden ajan tendenssin arvioimiseksi, ja jos stabiili niin seurantavälin pidentäminen esim. 6 kk välein tehtäväksi.

## 4. Kliiniset tutkimukset

- Ei kliinisiä tutkimuksia käynnissä Suomessa (tilanne 13.2.2019).

## 5. Erityistilanteita

### 5.1 Bing Neel syndrooma

- Bing Neel syndroomalla tarkoitetaan keskushermostoon levinnyttä lymfoplasmasyyttistä lymfoomaa.
- Oireet kehittyvät yleensä hitaasti kuukausien varrella: parestesiat, päänsärky, tasapainohäiriöt, muistihäiriö, kuulohäiriö, kouristukset.
- Diagnoosi:
  1. Neurologin konsultaatio: muuta selitystä oireille?
  2. Pään ja selkäytimen varjoainetehosteinen MRI ennen likvor ottoa.
  3. MRI jälkeen likvor: Li-solut, Li-prot, Li-gluk, Li-blastit, Li-LMark-H (virtaussytometria), sekä MYD88 mutaatio (likvornäyte TransFix-putkeen, tutkimuksesta kannattaa etukäteen sopia genetiikan laboratorion kanssa). Li-IgM, Li-prot-Fr harkiten.
- Prospektiivista tutkimustietoa hoidosta ei ole. Potilaat voivat elää pitkään vaikka saavutettaisiin vain osittainen remissio. Tästä syystä hoidossa lähdetään yleensä liikkeelle kevyemmistä hoidoista ja siirrytään raskaampiin hoitoihin vasta jos kevyemmät eivät tehoa.
- Ks. kansainvälinen diagnostiikka ja hoitosuositus (2017)<sup>2</sup>.

### 5.2 IgM-paraproteiiniin liittyvä polyneuropatia

- Jotta paraproteiinilla ja polyneuropatialla olisi syy-yhteys tulee seuraavien kriteerien täytyä:
  1. Kyseessä IgM paraproteiini
  2. ENMG: pääosin demyelinisoiva polyneuropatia.
  3. Kliininen kulku: hidaskulku, alkaa jaloista, symmetrinen, pääosin sensorinen.
- Mikäli kyseessä on non-IgM paraproteiini tai kyseessä on aksonaalinen neuropatia, niin seuraavat kolme sairautta poissuljettava (mikäli yhdestäkään niistä ei kyse, niin polyneuropatia ei liity paraproteiiniin):
  1. Kryoglobulinemia
  2. POEMS
  3. Systeeminen AL-amyloidoosi
- MAG vasta-aine positiivinen polyneuropatia
  - Demyelinisoiva neuropatia, taudinkulku hidaskulku (vuosia kestävä).
  - Kahdessa randomisoidussa tutkimuksessa rituksimabihoidosta ei voitu osoittaa hyötyä ensisijaisesti päätetapahtumiin, mutta osa hyötyi sekundaaristen päätetapahtumien osalta.
  - Rituksimabihoitoa ei pidä antaa liian varhaisessa ja vähäoireisessa vaiheessa, mutta toisaalta se ei varmasti hyödytä enää pitkälle edenneessä oirekuvassa. ENMG löydös ei anna lisätietoa hoitopäätöksen ajoittamiselle (vaikeaan ENMG löydökseen voi liittyä lievät oireet).
  - Hoitovasteen objektiiviseksi seuraamiseksi 6 minuutin kävelytesti (tai 10 metrin kävelytesti heikkokuntoisilla) ennen rituksimabihoitoa ja noin 6 kk hoidon jälkeen.

- Raskaammista hoidoista kuin rituksimabi monoterapia ei ole tutkimustietoa, joten niitä ei voida suositella.

## 6. Ensilinjan hoito

Tämä suositus perustuu IWWM-7<sup>3</sup> ja IWWM-8<sup>4</sup> konsensussuosituksiin.

- Ensisijaiset hoitovaihtoehdot:
  - Deksametasoni-Rituksimabi-Syklofosfamidi (DRC) tai Bendamustiini-Rituksimabi (BR). DRC hoito on näistä ensisijaisempi jos hoitoindikaatio on sytopeniat. BR hoito on näistä ensisijaisempi jos mukana huomattava ekstramedullaarinen tauti.
  - Kuitenkin jos hoitoindikaatio on IgM paraproteiiniin liittyvä immunologinen ilmiö (kuten neuropatia, kylmäagglutinaatio), niin suositellaan ensisijaisesti rituksimabi monoterapiaa mikäli P-IgM on alle 40 g/l.
- Autologista kantasolusiirtoa ei käytetä ensilinjan hoidossa. Mikäli potilas kuitenkin soveltuu autologiseen kantasolusiirtoon jatkossa, on tärkeää ensilinjan hoidossa välttää nukleosidianalogeja (fludarabiini ja kladriibiini), jotta kantasolujen mobilisaatio olisi jatkossa mahdollista. Lisäksi nukleosidianalogit lisäävät MDS riskiä sekä transformaatoriskiä korkean graduksen lymfoomaksi, jonka takia niiden käyttöä ensilinjan hoidossa vältettävä. Jos P-IgM on korkea (>40 g/l), niin rituksimabin aloitukseen liittyy IgM-flare-riski ja siten riski hyperviskositeettiin. Suositeltavaa on tällöin jättää rituksimabi pois 1-2 ensimmäisestä hoitosyklistä, kunnes IgM laskenut turvalliselle tasolle.

Waldenströmin taudin hoitovaihtoehtoja aiemmin hoitamattomille, oireisille potilaille	
Plasmafereesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aloitettava symptomaattisessa hyperviskositeetissä välittömästi. Plasmafereesi yksinään ei ole tehokasta taudin hoitoa ja samanaikaisesti on aloitettava nopeasti vaikuttava sytoreduktiivinen hoito.</li> </ul>
Rituksimabi monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flare riskin takia tulee välttää jos IgM taso korkea (&gt;40 g/l).</li> <li>• Tätä hoitomuotoa tulisi erityisesti harkita jos hoitoindikaatio on tautiin liittyvä immunologinen ilmiö, kuten neuropatia tai heikkokuntoisilla (frail) potilailla.</li> </ul>
Deksametasoni-rituksimabi-syklofosfamidi (DRC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tehokas ja hyvin siedetty hoito. Voidaan käyttää myös heikkokuntoisille (frail) potilailla jos heidän katsotaan tarvitsevan kombinaatiokemoterapiaa.</li> <li>• DRC on ensisijainen hoitovaihtoehto etenkin jos hoitoindikaatio on sytopeniat, eikä tautiin liity huomattavaa ekstramedullaarista tautia (lymfadenopatia, hepatosplenomegalia). Jos P-IgM on huomattavan korkea (&gt;70 g/l), niin bendamustiini-rituksimabi tai bortetsomibi pohjainen hoito suositeltavampaa.</li> <li>• 6 hoitosykliä</li> </ul>
Bendamustiini-rituksimabi (BR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyvin siedetty ja tehokas hoitomuoto, ja ensisijainen hoitomuoto jos indikaationa on huomattava ekstramedullaarinen tauti (lymfadenopatia ja/tai hepatosplenomegalia).</li> <li>• 4-6 hoitosykliä. Optimaalinen hoitosyklien määrä ei tiedossa, mutta monilla potilailla neljä hoitosykliä riittää.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lääkällä ja munuaisten vajaatoiminnassa bendamustiini annosta redusoitava.</li> </ul>
Bortetsomibi pohjainen hoito (BDR, R-bortetsomibi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensilinjassa bortetsomibi pohjaista voidaan harkita sen nopean tehon johdosta potilaille, joilla hyvin korkea IgM taso (&gt;70 g/l), symptomaattinen hyperviskositeetti, kryoglobulinemia tai kylmäagglutinaatio, amyloidoosi tai munuaisten vajaatoiminta, tai nuorilla potilailla jos halutaan välttää alkylaattoria tai nukleosidianalogia.</li> <li>• Bortetsomibi annosteltava kerran viikossa subkutaanisesti (toisin kuin julkaistuissa tutkimuksissa), sillä WM:ssä neuropatiariski on huomattavasti suurempi kuin esimerkiksi myeloomassa. Jos tarvitaan nopea IgM lasku voidaan 1-2 ensimmäisessä syklissä bortetsomibi annostella kahdesti viikossa siirtyen sitten kerran viikossa annosteluun.</li> </ul>

## 7. Relapsin hoito

- Mitä tahansa edellä mainituista ensilinjan hoitovaihtoehtoista voidaan käyttää myös relapsissa.
- Jos edellisen hoidon vaste kesti 2 vuotta, niin edellisen linjan hoidon uusiminen on useimmiten hyvä vaihtoehto.

Waldenströmin taudin hoitovaihtoehtoja aiemmin hoidetuille, oireisille potilaille	
Nukleosidianalogit (kladribiini, fludarabiini)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usein yhdistettynä rituksimabiin</li> <li>• Fludarabiini-pohjaista hoitoa voidaan käyttää hyväkuntoisilla (fit) potilailla jos muut vähemmän toksiset hoidot eivät tehoa (fludarabiini, fludarabiini-rituksimabi, RFC).</li> <li>• Nuorilla autologiseen siirtoon soveltuvilla potilailla kantasolusiirre tulee kerätä ennen kladribiinin tai fludarabiinin antamista.</li> </ul>
Alkyloivat aineet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klorambusiilista jonkin verran tehoa, mutta tehokkuus heikompi kuin fludarabiinilla ja vaste tulee hitaasti.</li> </ul>
Ibrutinibi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lääkettä on käytettävä progressioon asti.</li> <li>• IgM-paraproteiini laskee nopeasti, luuydin- ja imusolmukevaste tulee hitaammin.</li> <li>• Ennen hoidon aloitusta suositeltavaa tutkia MYD88 mutaatiostatus (jos ei jo tiedossa) sekä vWF aktiivisuus. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Korkea IgM taso voi aiheuttaa hankinnaisen von Willebrandtin taudin.</li> <li>○ MYD88 negatiivisista (wild type) pienempi osa saa vasteen hoidolle eikä lainkaan major response.</li> </ul> </li> <li>• Ibrutinibi-rituksimabi on vertailevassa tutkimuksessa osoitettu tehokkaammaksi kuin rituksimabi. Rituksimabi monoterapiaa ei kuitenkaan pidetä optimaalisena hoitona, eikä toisaalta tiedetä onko</li> </ul>

	<p>ibrutinibi-rituksimabi yhdistelmähoidosta etua verrattuna ibrutinibiin yksinään.</p>
Kantasolusiirto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologisesta kantasolusiirrosta tulisi relapsissa keskustella siihen soveltuvien potilaiden kanssa, etenkin jos ensilinjan vasteen kesto on ollut alle 2 vuotta, ottaen huomioon kuitenkin useat muut tehokkaat hoitomuodot.</li> <li>• Ei ole yksiselitteisiä suosituksia autologisen kantasolusiirron ajankohdasta tai indikaatioista. Mielellään se tulisi kuitenkin tehdä varhaisessa relapsissa. Autologinen kantasolusiirto ei enää hyödytä jos potilas on saanut yli 3 hoitolinjaa tai on kemorefraktaari.</li> <li>• Yksittäisillä potilailla myös allogeeninen kantasolusiirto voi tulla kyseeseen.</li> </ul>
Karfiltsomibi pohjainen hoito	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IWWM toteaa karfiltsomibi pohjaisen hoidon (esim. karfiltsomibi-rituksimabi-deksametasoni, CarRD) neuropatialta säästäväksi hoitomuodoksi, mutta varoittaa sen sydänhaitoista etenkin iäkkäillä.</li> <li>• Optimaalinen annostelu ei tiedossa.</li> <li>• Karfiltsomibilla ei ole hyväksyttyä käyttöaihetta Waldenströmin taudin hoidossa Euroopassa.</li> </ul>



## 8. Viitteet

---

<sup>1</sup> Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009 113:4163-4170.

<sup>2</sup> Minnema MC, Kimby E, Fornecker LM, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. *Haematologica* 2017 Jan;102(1):43-51.

<sup>3</sup> Dimopoulos, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. [Blood 2014](#) 124:1404-1411.

<sup>4</sup> Leblond, Kastiris, Advani et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. [Blood Sep 2016](#).