

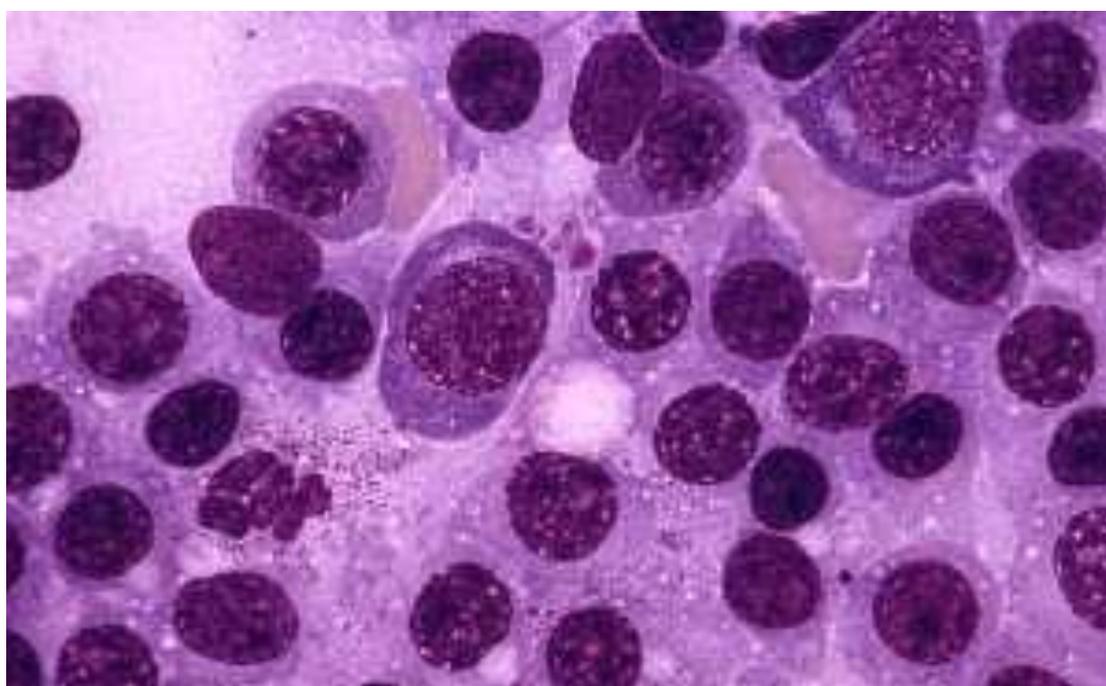
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

**И.П. РОМАШЕВСКАЯ, Д.К. НОВИК,
С.Г. КУЗНЕЦОВ, Д.В. КРАВЧЕНКО, Е.Ю. ЗАЙЦЕВА**

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА**

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2021

УДК 616-006.441-07-08(075.8)

Составители:

И.П. Ромашевская, врач-гематолог (заведующий) гематологического отделения для детей ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

Д.К. Новик, врач-гематолог (заведующий) гематологического отделения для взрослых ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека».

С.Г. Кузнецов, врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека»

Д.В. Кравченко, врач-гематолог гематологического отделения для взрослых, заведующий лабораторией клинических исследований ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

Е.Ю. Зайцева, врач-невролог терапевтического отделения консультативной поликлиники ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека»

Рецензенты:

И.А. Искров, заведующий отделом онкогематологии Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, к.м.н.

Д.Г. Цвирко, доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», к.м.н.

Ж.М. Козич, врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

Современные аспекты диагностики и терапии макроглобулинемии Вальденстрема / И.П. Ромашевская, Д.К. Новик, С.Г. Кузнецов, Д.В. Кравченко, Е.Ю. Зайцева - Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2021. – 33 с.

В пособии представлены современные данные о макроглобулинемии Вальденстрема. Описаны методы диагностики и дифференциальной диагностики, принципы лечения, а также тактика ведения пациентов. Пособие предназначено для врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-онкологов, врачей-гематологов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 11 от 27 сентября 2021 г.

УДК 616-006.441-07-08(075.8)

© Ромашевская И.П., Новик Д.К.,
Кузнецов С.Г., Кравченко Д.В.,
Зайцева Е.Ю.
© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2021

Содержание

Введение	2
Определение	3
Этиология	4
Патоморфология	4
Клиническая картина	6
Методы диагностики	9
Дифференциальный диагноз	11
Прогноз	15
Лечение	16
Показания к началу терапии	16
Основные препараты и схемы химиотерапии	18
Лечение пациентов с впервые выявленной макроглобулинемией	
Вальденстрема.....	22
Поддерживающая терапия	25
Лечение рецидивов	26
Лечение периферической нейропатии	27
Определение эффективности лечения	28
Динамическое наблюдение	29
Литература	30

Введение

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) представляет большой интерес, как в гематологической, так и в общеврачебной практике.

Впервые упоминания о макроглобулинемии Вальденстрема появились в 1944 г., когда J. Waldenstrom сообщил о трех клинических случаях, при которых отмечались секреция моноклонального иммуноглобулина М (IgM), высокая вязкость сыворотки крови и геморрагический синдром без тромбоцитопении.

Первые упоминания о макроглобулинемии Вальденстрема в отечественной литературе сделали М.С. Дульцин и Ю.И. Лорие в 1958 г.

В 1998 г. создана Международная организация по изучению и лечению макроглобулинемии Вальденстрема – International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IMWF).

Авторы настоящего пособия поставили перед собой цель предоставить практикующим врачам современные представления о сущности макроглобулинемии Вальденстрема, методах ее диагностики, лечения и подходах к ведению пациентов с данной патологией.

Определение

Макроглобулинемия Вальденстрема – В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). Причем IgM-секретирующими являются как лимфоидные, так и плазматические клетки, а также переходные формы этих клеток.

В редких случаях (менее 5%) могут встречаться варианты с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни.

Заболеваемость макроглобулинемией Вальденстрема составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн. населения в год. Риск возникновения у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Медиана возраста больных составляет 63 года.

Макроглобулинемия Вальденстрема чаще регистрируется у представителей белой расы по сравнению с выходцами из Африки и стран Азии.

Этиология

Этиология и патогенез макроглобулинемии Вальденстрема, как и других лимфом, в настоящее время активно изучается. Обсуждается роль влияния радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов.

Высока роль генетической предрасположенности, связанная, скорее всего с дефектом Т-клеточной супрессорной функции. Как доказательство последнего известны семейные случаи болезни. Канадский врач М. McMaster в своей работе описал 12 подобных семей.

В качестве существенного фактора способствующего возникновению макроглобулинемии Вальденстрема рассматривается наличие в анамнезе IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного генеза.

Патоморфология

Морфологический субстрат при макроглобулинемии Вальденстрема бывает разным. В костном мозге чаще (около 65%) выявляется диффузная лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация.

В остальных случаях преобладают лимфоциты, в вакуолях которых можно выявить PAS-позитивные белковые включения моноклонального IgM. Наряду с ними обнаруживается большое количество моноцитоподобных клеток, напоминающих клетки при инфекционном мононуклеозе, и обычных малых лимфоцитов. Нередко морфологические признаки идентичны волосатоклеточному лейкозу.

У некоторых пациентов морфологическая картина костного мозга имеет схожесть с таковой при хроническом лимфолейкозе. Отличия выявляются при микроскопии. При макроглобулинемии Вальденстрема у лимфоцитов обнаруживается хорошо развитая эндоплазматическая сеть, в цистернах которой содержится иммуноглобулин М – свидетельство макроглобулин-секретирующей функции клеток.

В отличие от множественной миеломы часто встречается фиброз стромы костного мозга, нередко значительно выраженный. В связи с этим трепанобиопсия подвздошной кости, и гистологический анализ костного мозга имеет немалое значение в диагностически сложных ситуациях.

Ретроспективные исследования пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема показывают, что почти в половине случаев появлению клинических симптомов макроглобулинемии Вальденстрема предшествует IgM-моноклональная гаммапатия неопределенного генеза. В течение года вероятность трансформации моноклональной гаммапатии неопределенного генеза в макроглобулинемию Вальденстрема составляет 1,5%.

Клиническая картина

Условно принято выделять 3 формы болезни:

- Бессимптомную.
- Медленно прогрессирующую (продолжительность жизни более 5 лет).
- Быстро прогрессирующую (продолжительность жизни около 2,5 лет).

Острые формы болезни с низкодифференцированным клеточным составом, ранней миелодепрессией и склонностью к очаговому росту встречается редко. Обычно с такими симптомами протекает терминальная стадия болезни.

Клиническая симптоматика макроглобулинемии Вальденстрема определяется, с одной стороны, лейкомической пролиферацией специфических лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах (нередко и в других органах и тканях), с другой - наличием в сыворотке

крови моноклонального IgM и, нередко, белка Бенс Джонса в моче. Гепатоспленомегалия, а также лимфоаденопатия в той или иной степени выраженности характерны для данного заболевания, но это не обязательный признак макроглобулинемии Вальденстрема.

Макроглобулинемия Вальденстрема не имеет специфической клинической картины и проявляется лишь общими симптомами.

Наиболее часто отмечаются слабость, утомляемость, снижение работоспособности, ощущение усталости, отсутствие улучшения самочувствия после сна, постепенная потеря веса, стабильное или периодическое повышение температуры до субфебрильных цифр, головные боли, головокружения, повышенное потоотделение, артралгии.

Более характерные симптомы связаны с развитием синдрома повышенной вязкости крови (СПВ), обусловленного циркуляцией в крови больших молекул IgM и их агрегацией с другими белками плазмы. Синдром повышенной вязкости чаще всего проявляется нарушениями периферического кровотока, синдромом Рейно, неврологической симптоматикой, изменениями глазного дна.

В редких случаях при данной патологии отмечается криоглобулинемия. Криоглобулины (криоиммуноглобулины) – это иммуноглобулины, обратимо преципитирующиеся при температуре ниже 37 С°. Если криоглобулины представлены только моноклональным IgM, то они относятся к типу I (простая криоглобулинемия). При смешанной (гетерогенной) криоглобулинемии II типа моноклональный IgM обычно выступает в роли антитела к поликлональному иммуноглобулину другого класса (чаще IgG) и белков сыворотки крови. Клинически криоглобулинемия проявляется не всегда. При I типе симптомы обычно соответствуют синдрому повышенной вязкости крови, а при типе II - иммунокомплексной патологии в различных ее вариантах, вплоть до возникновения картины тяжелого иммунокомплексного васкулита с поражением кожи, центральной и периферической нервных систем, почек, печени, сердца и д. р.

Геморрагический синдром, не является обязательным, представлен кровоточивостью слизистых оболочек (носа, десен и др. локализаций). Причиной считается нарушение адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов вследствие окутывания белком (моноклональным IgM), что вызывает их функциональную неполноценность. Избыток макроглобулина блокирует и коагуляционный гемостаз на разных его этапах, ингибируя различные факторы свертывания (V, VII, VIII, X) или выступая в роли коагулянта.

Периферическая сенсорная полинейропатия выражается в нарушениях тактильной и болевой чувствительности по типу «перчаток» и «носков», парестезиях. Чуть реже поражается центральная нервная система, что проявляется транзиторными ишемическими атаками, инсультами и/или развитием энцефалопатии, снижением зрения и слуха.

Поражение нервных волокон не имеет единого механизма и как правило наблюдается сочетание того или иного варианта (клеточная (лимфоидно-плазмоцитарная) инфильтрация, амилоидоз, отложения моноклонального IgM в эндо - и периневрии). Симптоматика усугубляется в случае развития аутоиммунной агрессии моноклонального IgM против миелин-связанного гликопротеина, а также других компонентов нервной ткани, что приводит к демиелинизации нервных волокон и развитию иммунокомплексного полиневрита.

Парапротеинемический нефроз встречается реже, чем при множественной миеломе, возможно, из-за невысокого уровня экскреции белка Бенс Джонса. В основном представлен нефротическим синдромом и сопровождается отеками, гипопропротеинемией, стойкой протеинурией, симптомами сосудистых почечных поражений (гипертония, ретинопатия). Почечная недостаточность развивается редко. В основе нефротического синдрома несколько причин, одной из них является амилоидоз. Рассматривается также механизм пассивного отложения моноклонального IgM в эндотелии базальной мембраны клубочкового аппарата.

Амилоидоз выявляется менее чем в 5% случаев макроглобулинемии Вальденстрема. В первую очередь поражаются органы и ткани богатые коллагеном: мышцы (сердце, язык), сосуды, дерма, сухожилия и суставы, железы внутренней секреции, лимфатические узлы. В печени и селезенке массивные амилоидные отложения встречаются очень редко.

Частым клиническим симптомом является значительное снижение массы тела, патогенез недостаточно изучен.

Остеодеструктивный процесс встречается ограничено (около 5-6 %) и обычно выявляется в поздних фазах болезни.

Методы диагностики

Пациентам с подозрением на макроглобулинемию Вальденстрема необходимо собрать анамнез (в том числе семейный), должны быть физикально осмотрены, в том числе с пальпацией всех доступных групп периферических лимфоузлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта, а также проведены некоторые дообследования:

- Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, мочевиная кислота, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, общий белок, альбумин, билирубин, электролиты).
- Определение в сыворотке крови уровня Ig, B2 - микроглобулина.
- Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М - градиента.
- Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
- Морфологическое исследование аспирата костного мозга с иммунофенотипированием.

- Исследование лимфоплазмочитарных клеток костного мозга на наличие мутации MYD88 (L265P).
- Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов.
- По клиническим показаниям применяются методы лучевой диагностики.
- При подозрении на криоглобулинемию - исследование криоглобулинов сыворотки крови.

Для установления диагноза МВ необходимо наличие 2-х критериев:

1. Выявление моноклонального IgM в крови (независимо от его уровня).
2. Инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмочитоидными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Диагностика макроглобулинемии Вальденстрема может представлять затруднения. Это связано с существованием большой группы различных заболеваний, сопровождающихся развитием неопухолевой (ассоциированной) макроглобулинемии (гепатиты, гемолитические анемии, смешанная криоглобулинемия II типа, амилоидоз и др.), а также неоднородностью морфологического субстрата болезни.

Нередко у ряда пациентов с малой или умеренной лимфатической либо лимфоидно-плазмочеточной пролиферацией в костном мозге или лимфатических узлах, печени, селезенке (если таковое выполнялось) и невысоком уровне моноклонального IgM вопрос о качестве процесса (доброкачественном или злокачественном) однозначно решен быть не может. Морфологическое исследование костного мозга при количестве лимфоцитов менее 20–30 %, а плазматических клеток менее 10–15 % не позволяет быть уверенным в опухолевой природе лимфопролиферации.

Обнаружение же лимфоидных скоплений в трепанобиоптате, как известно, встречается в норме, причем отличить их от начальных стадий зрелоклеточных лимфатических опухолей нередко бывает затруднительно.

Выявление белка Бенс Джонса в этих ситуациях помогает распознать макроглобулинемию Вальденстрема, т. к. его наличие является важным признаком, практически патогномичным для опухолевой лимфопролиферации. При его отсутствии динамика показателей (клинико-гематологических и иммунохимических) без использования цитостатических средств является единственным критерием, позволяющим судить об опухолевой или неопухолевой природе макроглобулинемии.

Дифференциальный диагноз

Продукция моноклонального IgM может быть свойственна многим В - клеточным лимфатическим опухолям:

- хроническому лимфолейкозу / лимфоме из малых лимфоцитов;
- лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки;
- волосатоклеточному лейкозу; неклассифицируемым формам лимфомы / лейкоза селезенки;
- множественной миеломе;
- болезни тяжелых цепей μ ;
- экстранодальной мукозоассоциированной лимфоме маргинальной зоны (MALT-лимфома);
- фолликулярной лимфоме;
- лимфоме мантийной зоны;
- диффузной В - крупноклеточной лимфоме.

Следует помнить, что существуют также трудно классифицируемые зрелые В - клеточные лимфатические опухоли с двойной парапротеинемией, при которых одним из моноклональных Ig выступает IgM.

Особое место в дифференциальной диагностике занимают IgM - моноклональная гаммапатия неопределенного значения, эссенциальная криоглобулинемия II типа, болезнь холодовой гемагглютинации с моноклональными IgM - антителами, а также формы, ассоциированные с заболеваниями, в патогенезе которых предполагается или доказан механизм аутоиммуноагрессии (хронический активный гепатит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит и др.).

Что касается других зрелых В - клеточных лимфатических опухолей, которые также способны продуцировать моноклональный IgM, то при проведении дифференциального диагноза следует ориентироваться на ряд особенностей, свойственных той или иной нозологической форме.

Хронический лимфолейкоз / лимфома из малых лимфоцитов. Поскольку соотношение лимфоцитов и плазматических клеток в морфологическом субстрате макроглобулинемии Вальденстрема весьма различно, практически невозможно отличить хронический лимфолейкоз с секрецией моноклонального IgM от классической формы болезни. Приходится прибегать к оценке уровня периферического лейкоцитоза, а также учитывать величину М-компонента, который при хроническом лимфолейкозе с моноклональным IgM чаще бывает невысоким. Помогает иммунофенотипический анализ: для хронического лимфолейкоза в отличие от макроглобулинемии Вальденстрема свойственны слабая экспрессия sIg, CD5+, CD 23+ (обычно высокая), CD22+/-, FMC7-, CD79b-.

Лимфома мантийной зоны. В верификации помогают клинические признаки: для лимфомы мантийной зоны характерна выраженная спленомегалия. Если выявляется моноклональный IgM, то уровень его может быть как низким, так и относительно высоким (нечасто), поэтому ориентироваться на него сложно. Принимают во внимание результаты иммунофенотипического анализа: для лимфомы мантийной зоны типична гиперэкспрессия CD11c (при макроглобулинемии Вальденстрема она либо отсутствует, либо выражена слабо). Экспрессия CD25 скорее свойственна

макроглобулинемии Вальденстрема, чем для лимфомы мантийной зоны. При макроглобулинемии Вальденстрема CD103 всегда негативен, а при лимфоме мантийной зоны экспрессируется в 40 % случаев.

Волосатоклеточный лейкоз. Часть случаев сопровождается секрецией моноклонального IgM (чаще IgG). Нередко морфология опухолевых клеток в цитологических препаратах костного мозга при макроглобулинемии Вальденстрема неотличима от таковой при волосатоклеточном лейкозе. В дифференциальной диагностике придается значение клинической картине, особенностям анализа крови (панцитопения, моноцитопения), результатам цитохимического и иммунофенотипического анализов (специфичность последнего относительная): CD11c+, CD22+ (высокая экспрессия), CD25+, CD103+.

Множественная миелома. Дифференцировать множественную миелому и макроглобулинемию Вальденстрема затруднительно. Преимущественно плазмоклеточная морфология образцов костного мозга, наличие очагов остеолитического разрушения, выраженная экспрессия CD38 и CD138, отсутствие CD20, наличие t(11;14) решают вопрос в пользу множественной миеломы.

Болезнь тяжелых цепей μ . Ключевая роль в диагностике целиком принадлежит иммунохимическому анализу белков сыворотки крови и мочи.

Экстранодальная мукозоассоциированная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома). Вовлечение костного мозга в опухолевый процесс нечастое. Моноклональный IgM секретируется редко, и его количество незначительное. Однако некоторые пациенты могут иметь высокий уровень сывороточного моноклонального IgM и клиническую картину MW, что очень затрудняет диагностику в этих редких случаях. Специфических иммунологических маркеров нет.

Фолликулярная лимфома Трудностей в диагностике обычно не возникает. Основными критериями диагноза являются гистология опухоли (фолликулы, состоящие из centroцитов и centroбластов) и специфический иммунофенотип CD10+, BCL-6+, что несвойственно макроглобулинемии Вальденстрема.

Сложностей в дифференциальном диагнозе между макроглобулинемией Вальденстрема и лимфомой мантийной зоны, диффузной В - крупноклеточной лимфомой нет.

Кроме того, описываются случаи, у которых «классический» для макроглобулинемии Вальденстрема смешанный морфологический субстрат заболевания и «типичные» клинические симптомы наблюдались при моноклональной продукции иммуноглобулина G (IgG) или иммуноглобулина A (IgA).

Встречаются наблюдения среди зрелых В - клеточных лимфатических опухолей, при которых отмечается секреция моноклонального IgM, но нозологическая принадлежность не поддается точной идентификации, поскольку морфологический состав опухоли соответствует одной нозологической форме, а продукция моноклонального иммуноглобулина соответствует другой.

Прогноз

Прогностические параметры при MB носят ориентировочный характер и требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Согласно международной прогностической системе оценки макроглобулинемии Вальденстрема (International Prognostic Scoring System for WM) факторами, прогнозирующими снижение выживаемости являются:

- Возраст > 65 лет
- Гемоглобин ≤ 115 г/л
- Количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л
- В2-микроглобулин > 3 мг/л
- Концентрация сывороточного моноклонального белка > 70 г/л
- Выраженная миелосупрессия (панцитопения).

Категории риска:

- Низкая: ≤ 1 неблагоприятных фактора, за исключением возраста
- Промежуточная: 2 неблагоприятные фактора или возраст > 65 лет

- Высокая: > 2 неблагоприятных факторов.

Пятилетние показатели выживаемости для категории низкого риска - 87%, промежуточного риска - 68% и высокого риска - 36%. Средние показатели выживаемости для данных категорий 12, 8 и 3,5 года соответственно.

Лечение

При макроглобулинемии Вальденстрема не требуется немедленного назначения терапии. В целом для данного заболевания свойственно хроническое течение, медленная динамика развертывания симптомов, а часто - многолетний бессимптомный период.

Пациентам с бессимптомной (тлеющей) макроглобулинемией Вальденстрема специфическая терапия не рекомендуется.

Показаниями к началу терапии:

1. Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.
2. Синдром гипервязкости крови.
3. Симптоматическая лимфаденопатия (≥ 5 см в диаметре).
4. Симптоматическая гепатомегалия и/или спленомегалия.
5. Периферическая нейропатия.
6. Криоглобулинемия.
7. Анемия с уровнем гемоглобина ≤ 100 г/л.
8. Тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов 100×10^9 /л и менее.
9. Иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения.
10. Почечная недостаточность, связанная с макроглобулинемией Вальденстрема.
11. Амилоидоз, связанный с макроглобулинемией Вальденстрема.
12. Уровень моноклонального IgM > 50 г/л, даже при отсутствии симптомов.

В качестве терапии первой линии используются:

- любые комбинированные программы:
 - аналоги нуклеозидов + алкилирующие соединения (кладрибин или флударабин + циклофосфан);
 - аналоги нуклеозидов + CD20 моноклональные антитела (кладрибин или флударабин + ритуксимаб);
 - аналоги нуклеозидов + алкилирующие соединения + CD20 моноклональные антитела (кладрибин или флударабин + циклофосфан + ритуксимаб);
 - циклофосфансодержащие режимы + CD20 моноклональные антитела (R-CHOP или DRC);
 - иммуномодулирующие соединения + CD20 моноклональные антитела (леналидомид + ритуксимаб);
- терапия CD20 моноклональными антителами в монорежиме .
- терапия аналогами нуклеозидов в монорежиме (например, кладрибин или флударабин);
- терапия алкилирующими препаратами (например, хлорбутин).

Для терапии второй линии («терапия спасения») рекомендуются:

- повторная или альтернативная (неиспользованная ранее) терапия первой линии. Повторение одного из режимов терапии первой линии имеет смысл в тех случаях, когда продолжительность ответа на нее составляла не менее 12 мес.;
- бортезомибсодержащие режимы;
- леналидомид ± кортикостероиды;
- терапия моноклональными антителами (алемтузумаб).
- высокодозная терапия мелфаланом с последующим проведением ауто-ТГСК.

Основные препараты и схемы химиотерапии

1. Монотерапия CD20-моноклональными антителами:

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 1 раз в неделю в течении 4 недель.

Курс повторяют через 12 недель.

2. Монотерапия бортезомибом:

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в 1,4,8,11 дни (1-8 курсы), далее 1,8,15,22-й дни (9-11 курсы).

Лечение возобновляется на 36-й день.

3. BR:

Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15.

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап, дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 циклах.

Лечение возобновляется на 29 день. Проводят 6 циклов.

4. BD:

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11.

Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1, 4, 8, 11.

Лечение возобновляется на 29 день. Проводят 6 циклов.

5. BDR:

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11.

Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1, 4, 8, 11.

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап, день 11 все циклы курса.

Лечение возобновляется на 22 день (первые 4 цикла), далее проводится 1 раз в 12 недель (дополнительно 4 курса).

6. RDC:

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап, день 1 все циклы курса.

Циклофосфамид 100 мг/м² внутрь 2 раза в день, 1-5 дни.

Дексаметазон 20 мг в/в, день 1.

Лечение возобновляется на 22 день. Проводят 6 циклов.

7. RCP:

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап, день 1 все циклы курса.

Циклофосфамид 1 г/м² в/в кап, день 1.

Преднизолон 100 мг внутрь, 1-5 дни.

Лечение возобновляется на 22 день. Проводят 6-8 курсов.

8. RCVP:

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап, день 1 все циклы курса.

Циклофосфамид 1 г/м² в/в кап, день 1.

Винкристин 1 мг/м² в/в (суммарно не более 2 мг), день 1.

Преднизолон 100 мг внутрь, 1-5 дни.

Лечение возобновляется на 22-29 день. Проводят 6-8 курсов.

9. Монотерапия хлорамбуцилом
(алкеран):

Хлорамбуцил 0,1 мг/кг внутрь длительно под контролем клинического анализа крови до фазы плато.

10. Хлорамбуцил+ преднизолон:

Хлорамбуцил 5 мг/м² внутрь с 1-го по 3-й день.

Преднизолон 50 мг внутрь с 1-го по 3-й день.

Перерыв каждые 2 недели.

11. Монотерапия бендамустином:

Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1,2.

Лечение возобновляется на 29 день. Проводят 4-6 циклов.

12. Бендамустин+ ритуксимаб:

Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1,2.

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап, день 1 все циклы курса.

Лечение возобновляется на 29 день. Проводят 4-6 циклов.

13. Монотерапия флударабином:

Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-5.

Лечение возобновляется на 29 день. Циклов 4-6.

14. FR:

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап, 1 раз в неделю, 8 введений.

Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-5.

Лечение возобновляется на 29 день. Циклов 4-6.

15. FCR:

Ритуксимаб 375 мг/м² (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м² в/в (последующие циклы).

Флударабин 25 мг/м² в/в или 40 мг/м², дни 1-3.

Циклофосфамид 250 мг/м² в/в (или внутрь) 1-3 дни.

Лечение возобновляется на 29 день. Циклов 3-6.

16. R-CHOP:

Ритуксимаб 375 мг/м² (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м² в/в (последующие циклы).

Доксорубин 50 мг/м² в/в кап. 1-й день

Циклофосфамид 750 мг/м² в/в 1-й день

Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2мг) в/в 1-й день

Преднизолон 100 мг (или 60 мг/ м²) внутрь (или в/в кап.) 1-5 дни

Лечение возобновляется на 29 день. Циклов 3-6.

17. M2(VBMCP) + доксорубин:

Винкристин 1,2 мг/м² (не более 2 мг) в/в 1-й день.

Кармустин (BCNU) 30 мг/м² (1 мг/кг) в/в 1-й день или

Белюстин (CCNU) 80-120 мг внутрь 1-й день или

Ломустин 80 мг внутрь в 1-й день.

Мелфалан 8 мг/м² внутрь 1-4 дни (или 10 мг 1-7 дни).

Циклофосфамид 400 мг/м² в/в 1-й день.

Преднизолон 40 мг/м² (1 мг/кг) внутрь 1-7 дни, с дальнейшим равномерным снижением дозы до 21го дня, с отменой на 22-й.

Доксорубин 30-50 мг/м² в/в 1-й день;

Лечение возобновляется на 36–43-й день после отмены преднизолона.

18. VAD:

Винкристин 0,4 мг/м² в/в (сут.инфуз.) 1-4 дни.

Доксорубин 9 мг/м² в/в (сут.инфуз.) 1-4 дни.

Дексаметазон 40 мг/сутки внутрь или в/в кап. 1-4, 9-12, 17-20 дни.

Лечение возобновляется через 4-6 недель (на 28-й день).

19. COP:

Циклофосфамид 400 мг/м² в/в (или внутрь) 1-5 дни.

Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не >2 мг) в/в 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь (или в/в кап.) 1-5 дни.

Лечение возобновляется на 22-29 день.

20. Монотерапия кладрибином:

Кладрибин 0,1 мг/кг в/в, дни 1-7.

Лечение возобновляется на 29 день. Проводят 2 курса.

21. Кладрибин + ритуксимаб:

Кладрибин 0,1 мг/кг в/в, дни 1-5.

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап, день 1 все циклы курса.

Лечение возобновляют на 29 день. Проводят 4 цикла.

22. Леналидомид + дексаметазон + кларитромицин:

Талидомид 50–100–200 мг в сутки внутрь постоянно длительно (не менее 3 мес. для оценки эффективности терапии).

Дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю внутрь параллельно талидомиду.

Кларитромицин 250 мг внутрь 2 раза в сутки постоянно длительно (параллельно приему талидомида).

23. Талидомид + преднизолон:

Талидомид 50–100 мг в сутки внутрь постоянно длительно (не менее 3 мес. для оценки эффективности терапии).

Преднизолон 50 мг в сутки внутрь в 1–5-й день с последующим снижением и отменой к 10–13-му дню от его начала. Курсы проводят с частотой 1 раз в 3–6 нед. параллельно приему талидомида.

24. Талидомид + ритуксимаб:

Талидомид 100–200 мг в сутки внутрь постоянно длительно, не менее 1 года.

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю на 2–5-й и 13–16-й неделях от начала терапии.

Лечение пациентов с впервые выявленной макроглобулинемией Вальденстрема

Согласно рекомендациям 4-го Международного рабочего совещания по макроглобулинемии Вальденстрема для лечения больных с впервые диагностированной болезнью в большинстве случаев показаны программы, включающие ритуксимаб.

У пациентов с синдромом гипервязкости, большими размерами лимфоузлов или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли, целесообразны программы с включением циклофосфида (R-CHOP, RDC).

При синдроме гипервязкости в качестве программы выбора предлагают бортезомибсодержащий режим BDR.

Для больных с цитопениями (особенно с тромбоцитопенией) рекомендуют лечение по программе RDC.

Сочетание ритуксимаба с аналогами нуклеозидов с циклофосфамидом или без него используют у пациентов с генерализованной болезнью. Для отдельных больных с низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией используют ритуксимаб в монорежиме или лейкеран.

У пациентов с уровнем моноклонального IgM ≥ 50 г/л при наличии синдрома гипервязкости крови, криоглобулинемии лечение следует начинать с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка. Обычно выполняют 2-3 процедуры плазмафереза для снижения уровня IgM на 30-60%. После сеансов плазмафереза в ближайшее время начинают специфическое лечение, так как в течение 4-5 недель уровень моноклонального IgM может возвратиться к исходному уровню.

Так как опухолевые клетки MB экспрессируют CD20, наиболее широко используемым препаратом для лечения MB является ритуксимаб, как в

монотерапии, так и в комбинациях. Противоопухолевый эффект при лечении ритуксимабом наступает в среднем спустя 3 месяца после начала терапии.

После начала терапии ритуксимабом у 40-50% пациентов отмечается внезапное транзиторное повышение уровня моноклонального IgM, которое может сопровождаться синдромом гипервязкости, нарастанием полинейропатии, связанной с секрецией IgM, криоглобулинемии. Для снижения уровня моноклонального IgM используют плазмаферез.

Бортезомиб может использоваться в монорежиме у больных как с впервые диагностированной МВ, так и у ранее получавших специфическую терапию. При лечении бортезомибом высок риск развития сенсорной полинейропатии, причем подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного существенно снижает частоту развития. При лечении бортезомибом необходимо профилактическое назначение ацикловира в связи с увеличением риска развития опоясывающего герпеса, а также своевременное снижение дозы бортезомиба при развитии полинейропатии.

При активном варианте заболевания используют комбинацию ритуксимаба с кортикостероидами и бортезомибом (схема BDR).

Сочетание ритуксимаба с бортезомибом (схема BR) у пациентов с впервые диагностированной макроглобулинемией Вальденстрема также высоко эффективно. Полинейропатия 3-4 степени наблюдается значительно реже, вероятно, из-за назначения бортезомиба 1 раз в неделю.

При непереносимости ритуксимаба возможно применение бортезомиба в сочетании с дексаметазоном.

Терапия первичных пациентов также может быть начата с программ, сочетающих циклофосфамид, ритуксимаб и кортикостероиды (RDC, R-CVP, R-CP). По общей эффективности существенной разницы между курсами не наблюдается. Включение винкристина в программы, содержащие циклофосфамид, сопровождается увеличением риска полинейропатии. Нежелательные явления, связанные с применением данных курсов, включая винкристиновую нейропатию, фебрильную нейтропению отмечаются

значительно выше при лечении по схемам R-CHOP, R-CVP, чем при использовании программы R-CP.

Аналоги нуклеозидов (кладрибин и флударабин) в монорежиме или в сочетании с ритуксимабом и/или циклофосфамидом также эффективны у пациентов с впервые диагностированной макроглобулинемией Вальденстрема. Однако длительная терапия аналогами нуклеозидов обычно сопровождается миелосупрессией, иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений. Кроме того, имеются сообщения, указывающие на увеличение риска трансформации макроглобулинемии Вальденстрема в агрессивные лимфомы, и увеличение развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодисплазии. Поэтому использование аналогов нуклеозидов ограничено.

Алкилирующие препараты в качестве терапии 1 линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяется в основном у пожилых пациентов. Лечение хлорамбуцилом проводят не менее 6 месяцев, так как противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует остановить.

Перспективным является использование противоопухолевого препарата бендамустина. При лечении по схеме RB отмечена низкая частота нейтропении 3 и 4 степени, инфекционных осложнений и алопеции.

У молодых пациентов аналоги нуклеозидов (флударабин, кладрибин), бендамустин и хлорамбуцил, не следует использовать в качестве терапии первой линии, так как это может помешать адекватному сбору гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) в случае принятия решения о проведении высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией ГСК при рецидиве заболевания.

Поддерживающая терапия

В настоящее время в качестве поддерживающей терапии возможно использование ритуксимаба.

Назначают ритуксимаб по 375 мг/м^2 каждые 3 месяца в течение 2 лет. В одном исследовании было показано, что назначение ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии улучшает общую эффективность лечения, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Однако при длительном лечении ритуксимабом отмечено увеличение инфекционных осложнений, по сравнению с группой пациентов, не получавших поддерживающей терапии.

Лечение рецидивов

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию.

При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов лечения.

Для лечения ранних рецидивов (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативные программы. Эти программы должны включать лекарственные агенты других групп, могут быть использованы как в монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.

Для лечения рецидивов высокоэффективными являются программы FR, FCR.

Возможно использование программ с включением бортезомиба в сочетании с ритуксимабом. При назначении бортезомиба следует отдать предпочтение программам с назначением бортезомиба 1 раз в неделю с целью снижения частоты развития тяжелой полинейропатии.

Пациентам, исходно резистентным к монохимиотерапии алкилирующими препаратами, а также в терминальных фазах болезни назначают другие сложные комбинации цитостатических средств (M2 с доксорубицином, COP, VAD) и структурные аналоги пурина (флударабин и кладрибин).

В настоящее время обсуждается целесообразность использования высокодозной химиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных ГСК у молодых пациентов с множественными рецидивами или первично рефрактерной болезнью.

Лечение периферической нейропатии

При сложности механизмов развития полинейропатии в качестве основного обсуждается иммунная активность моноклонального IgM, направленная против миелинассоциированного гликопротеина (MAG) и других антигенов нервной ткани. Поэтому периферическая полинейропатия при макроглобулинемии Вальденстрема рассматривается в большинстве случаев как IgM-ассоциированная.

Для лечения IgM-ассоциированной периферической полинейропатии используют плазмаферез в сочетании с программами ХТ на основе ритуксимаба как в монорежиме, так и в комбинации.

При лечении периферической нейропатии индуцированной химиотерапевтическими препаратами используются следующие лекарственные средства:

- Мильгамма композитум: 1 таблетка (100 мг) 3 раза в сутки в течение 6-12 нед. При острых болях - 1 инъекция (2 мл) в сутки глубоко в/м. После стихания боли - 1 инъекция 2-3 раза в неделю. В дальнейшем для продолжения лечения - по 1 таблетке (100 мг) ежедневно.
- Альфа-липоевая кислота: 600 мг 1 раз в сутки или 300 мг 2 раза в сутки. При тяжелой полинейропатии - в/в введение в дозе 600 мг в течение 5-10 дней с последующим переходом на пероральный прием той же дозы (курс лечения - от 3 до 12 нед).
- Габапентин: начальная доза - 300 мг на ночь. Дозу наращивают в течение недели до 1800-2400 мг/сут, при необходимости до 3600 мг/сут, которую делят на 3 приема и продолжают принимать в течение 8-16 нед.
- Прегабалин: начальная доза - 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу увеличивают до 300 мг/сут через 3-7 дней, а при необходимости - до максимальной дозы (600 мг/сут) еще через 7 дней. Курс лечения 8-12 нед, при отмене препарата дозу необходимо снижать в

течение недели.

Определение эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводится согласно международным критериям, которые были предложены на 6-ом международном рабочем совещании по макроглобулинемии, по изменению уровня моноклонального IgM в сыворотке крови и моче, динамике размеров лимфоузлов и пораженных органов. При полной ремиссии необходимо выполнение стерильной пункции и трепанобиопсии подвздошной кости.

Полная ремиссия (ПР) – нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации; отсутствие инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, отсутствие лимфаденопатии и органомегалии (если определялись исходно) по данным КТ, отсутствие симптомов МВ. Для подтверждения ПР необходимо повторное исследование М-градиента методом иммунофиксации.

Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 90% и более и уменьшение размеров лимфаденопатии/органомегалии (если определялись исходно) по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной макроглобулинемии Вальденстрема.

Частичная ремиссия (ЧР) – снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 50% и более и уменьшение размеров лимфаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов.

Минимальный ответ (МО) – снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более, но менее 50%. Отсутствие новых симптомов.

Стабилизация болезни (Ст) – менее 25% снижение или менее 25% увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови без признаков

нарастания лимфаденопатии/органомегалии, цитопений или клинически значимых симптомов, связанных с макроглобулинемией Вальденстрема.

Прогрессирование болезни - увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более при повторном исследовании или прогрессирование клинически значимых симптомов болезни (необъяснимая лихорадка $\geq 38,4$ градуса, ночная потливость, потеря веса тела $\geq 10\%$ или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с макроглобулинемией Вальденстрема.

Динамическое наблюдение

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 3 месяца, при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. Исследование уровня иммуноглобулинов следует выполнять каждые 3 месяца.

При использовании ритуксимаба во время первых курсов лечения необходимо выполнение электрофореза белков сыворотки крови 1 раз в неделю.

Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию подвздошной кости, рекомендуется только для подтверждения полной ремиссии.

Литература

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – М.: ООО «Буки Веди», 2018. – 356 с.
2. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 1120 с.
3. World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. IARS Press: Lyon 2008.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2012 www.NCCN.org.
5. Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from Sixth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma Leukemia. 2011;11:69-73
6. Varghese AM, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma Leukemia. 2009;9: 53-55
7. O. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom Macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18): 4163-4170
8. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2010;85:670-674
9. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:62-66

10. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*. 2009;23:153-161
11. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009;25:120-126
12. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol*. 2011;154:357-362
13. Treon SP, Branaham AR, Iokimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabin and rituximab in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:3673-2378