

## Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia

Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบไม่บ่อย พบร้อยละ 1.1 ของ NHL ทั้งหมดในผู้ป่วยไทย และเป็นอันดับที่ 7 ของ B-cell NHL<sup>1</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบมีรอยโรคที่ไขกระดูก ร้อยละ 15-30 ของผู้ป่วยพบมีรอยโรคที่มี้ามและหรือต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย<sup>2</sup> ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะพบมี circulating IgM ทำให้เกิดภาวะ hyperviscosity syndrome ซึ่งเรียกว่า Waldenstrom macroglobulinemia (WM)

### อาการและอาการแสดง

ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ fatigue, weakness จากภาวะโลหิตจาง อาการและอาการแสดงอื่นๆพบแตกต่างกันไป เช่น ต่อมน้ำเหลืองโต ตับมี้ามโต รวมไปถึงภาวะ cytopenia จาก infiltration ที่ไขกระดูก ประมาณ 1/4 ของผู้ป่วยมีไข้ เหงื่อออกกลางคืน และน้ำหนักลด<sup>3</sup> อย่างไรก็ตาม 1/3 ของผู้ป่วยไม่พบมีอาการผิดปกติใดๆเมื่อแรกวินิจฉัย<sup>3</sup>

อาการที่เป็น unique feature ของโรค ได้แก่ กลุ่มอาการที่เกิดจากการสร้าง IgM paraproteinemia ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยพบมี circulating IgM ในปริมาณที่สูงมากจนเกิดภาวะ hyperviscosity syndrome ผู้ป่วยจะมีอาการตามัว หูดับ ปวดศีรษะ dizziness ชัก stroke ซึมจนถึง coma ถือเป็นภาวะ hematologic emergency ที่ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาโดยเร็ว การตรวจร่างกายที่สำคัญ ได้แก่ ophthalmologic exam of retina พบ diagnostic feature ได้แก่ "sausage link" or "boxcar" engorgement ของ retinal veins ร่วมกับ papilledema, flame-shaped hemorrhage หรือ exudate อาการอื่นๆที่อาจพบได้จาก paraproteinemia ได้แก่ bleeding diathesis จาก coagulopathy, peripheral neuropathy, cryoglobulinemia, amyloidosis จนถึง renal impairment

### การวินิจฉัย และการแบ่งระยะของโรค (staging)

การวินิจฉัยประกอบไปด้วย

1. การตรวจชิ้นเนื้อพบ small lymphoid cells, plasma cells, plasmacytoid cells โดย small lymphoid cells จะย้อมติด pan B cell antigens (CD19+, CD20+, CD22+, CD79+), CD5-/+, CD10-, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-, CD138-, cyclin D1-, surface IgM+, ส่วนชนิด IgA หรือ IgG พบน้อย มี variable expression ของ CD11c, CD43, CD25, ส่วนของ plasmacytic component จะพบ CD138+, CD38+, CD45- or dim ส่วนใหญ่วินิจฉัยจากการเจาะไขกระดูก
2. Peripheral blood smear พบมี rouleaux formation, autoagglutination และบางครั้งพบมี circulating lymphoplasmacytoid cells
3. ตรวจพบมี monoclonal immunoglobulin ในเลือด โดยมักพบเป็นชนิด IgM ชนิด IgA และ IgG พบได้บ้าง ส่วนชนิด IgD แทบจะไม่พบเลย
4. ความผิดปกติในระดับยีน พบได้บ่อยว่ามี point mutation ของยีน MYD88 ที่ตำแหน่ง L265P ซึ่งจะช่วยให้ช่วยวินิจฉัยโรคได้ในรายที่วินิจฉัยยาก ถึงแม้ความผิดปกตินี้ไม่มีความเฉพาะเจาะจงกับ LPL ในรายที่ตรวจไม่พบ MYD88 mutation ก็จะต้องคิดถึงโรคน้อยลง ส่วนลักษณะความผิดปกติของโครโมโซมยังไม่พบที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อ LPL

### การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>4</sup>

1. Complete blood count with differential, peripheral blood smear (น้ำหนักคำแนะนำ A)
2. Liver function test (น้ำหนักคำแนะนำ A)

3. Serum BUN/ Creatinine, electrolyte, albumin, calcium, serum uric acid, serum LDH, beta2-microglobulin (น้ำหนักค่าแนะนำ A)
4. Serum quantitative immunoglobulin, serum protein electrophoresis (SPEP), serum immunofixation (IFE) (น้ำหนักค่าแนะนำ A)
5. Bone marrow aspiration and biopsy, including immunohistochemistry and/or multi-parameter flow cytometry (น้ำหนักค่าแนะนำ A)
6. Chest/abdomen/pelvic CT with contrast (น้ำหนักค่าแนะนำ A)
7. MDY88 L265P testing ใน marrow (น้ำหนักค่าแนะนำ C)
8. การตรวจอื่น ๆ ตามข้อบ่งชี้ ได้แก่ serum viscosity ในรายที่มี hyperviscosity syndrome, cold agglutinin, abdominal fat pad sampling and/or congo red staining of bone marrow for amyloid เป็นต้น (น้ำหนักค่าแนะนำ A)

### การพยากรณ์โรค

การประเมินการพยากรณ์โรคใช้ Revised IPSS Waldenstrom macroglobulinemia scoring system<sup>6</sup> ซึ่งแนะนำให้ใช้ก่อนเริ่มการรักษา (IIA)

	Points
อายุ <65 ปี	0
อายุ 66-75 ปี	1
อายุ >75 ปี	2
B2 microglobulin >4 mg/L	1
LDH >250 IU/L	1
Serum albumin <3.5 g/dL	1

Score	Stage
0	Very low
1	Low
2	Intermediate
3	High
4-5	Very High

### แนวทางการรักษาเมื่อแรกวินิจฉัย

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ แนะนำให้ติดตามการรักษาทุก 4-6 เดือน โดยตรวจดู CBC, monoclonal protein และให้รักษาเมื่อมีข้อบ่งชี้ในการรักษา<sup>7</sup> (VA)
2. ผู้ป่วยที่มีอาการจากภาวะต่อไปนี้ ให้เริ่มการรักษา<sup>7</sup> (IA)
  - Anemia and other cytopenias
  - Bulky adenopathy

- B symptoms
- Hyperviscosity
- Neuropathy
- Organomegaly
- Amyloidosis
- Cold agglutinin disease
- Cryoglobulinemia โดยจะส่งในผู้ป่วยที่มี skin ischemia เมื่อได้รับอากาศเย็น, ผิวน้ำมีลักษณะเป็น livedo reticularis (erythematous, reticulated pattern that appears as lace-like and blanches on pressure), และมี skin necrosis ผู้ป่วยบางรายจะมีอาการทางระบบไตโดยมีลักษณะเป็น glomerulonephritis มีอาการปวดข้อ (arthralgia)<sup>8-11</sup>

### แนวทางการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการ

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะ symptomatic hyperviscosity syndrome ที่มี Ig M  $\geq$  4000 mg/dL ให้รักษาด้วยการทำ plasmapheresis<sup>12-14</sup> (IVA) หลีกเลียงการให้ PRC จนกว่าภาวะ hyperviscosity ดีขึ้น ไม่ควรให้ rituximab ก่อนทำ plasmapheresis เพราะอาจทำให้มี IgM flare

2. ผู้ป่วยที่เป็น symptomatic LPL พิจารณาให้การรักษาดังนี้

#### 2.1 Bendamustine\* + Rituximab\* (BR)(IA)

มีการศึกษา phase 2 ของการให้ BR ในผู้ป่วย low grade lymphoma 63 รายที่ 17 ราย เป็น LPL<sup>15</sup> พบว่ามี Objective response rate (ORR) ร้อยละ 90, CR rate ร้อยละ 60 โดย toxicity ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ myelosuppression ซึ่งพบมี grade 3/4 ของ leucopenia ในร้อยละ 16 และ thrombocytopenia ร้อยละ 3 ของผู้ป่วย

ต่อมามีการศึกษา phase 2 โดย Study Group Indolent Lymphomas (StiL)<sup>16</sup> ซึ่งเป็น randomize, multicenter study ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษามาก่อน โดยผู้ป่วย 41 รายเป็น WM/LPL เปรียบเทียบระหว่างยาสูตร BR กับ CHOP-R ผลการติดตามที่ median follow up ที่ 45 เดือน พบว่า median progression-free survival (PFS) ในกลุ่มที่ได้ BR (69.5 เดือน) สูงกว่าในกลุ่มที่ได้ CHOP-R (28.5 เดือน) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ BR ยังมีอุบัติการณ์ของ grade 3/4 neutropenia, ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ และ alopecia ต่ำกว่า ดังนั้นยาสูตร BR จึงเป็นทางเลือกที่ดีในการรักษา WM

#### 2.2 CHOP+ Rituximab\* (IA)

พบว่ามี response rate ถึงร้อยละ 90<sup>18, 21</sup> โดยมี randomized study ในผู้ป่วย 69 ราย ซึ่งส่วนใหญ่เป็น WM เปรียบเทียบระหว่าง CHOP กับ CHOP-R โดยในกลุ่มที่ได้ CHOP-R มี ORR สูงกว่ากลุ่มที่ได้ CHOP (ร้อยละ 94 vs. ร้อยละ 67) และมี median time to progression (63 vs. 22 เดือน)<sup>21</sup> อย่างไรก็ตาม การให้ vincristine จะเพิ่ม risk of neuropathy<sup>22</sup> จึงสามารถพิจารณาให้เป็น Cyclophosphamide/Dexamethasone/Rituximab แทน

#### 2.3 Ibrutinib\*-based regimen (IB)

มีการศึกษา phase 2 ใน ผู้ป่วย 63 ราย ซึ่งเคยได้รับการรักษาอย่างน้อย 1 สูตรมาก่อน พบมี ORR ร้อยละ 90.1 และมี median time to response ที่ 4 สัปดาห์<sup>23</sup> เมื่อติดตามที่ 2 ปีพบว่ามี PFS ร้อยละ 69.1 และ OS ร้อยละ 95.2 สำหรับ treatment-related toxic effects พบเป็น grade 3/4 ของ neutropenia (ร้อยละ 14), thrombocytopenia (ร้อยละ 13), ซึ่งจะพบสูงในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน<sup>23</sup> ซึ่งสอดคล้องกับผลของการศึกษา phase 2 ในผู้ป่วย 30 รายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบว่ามี ORR ร้อยละ 100 และมี 18-month PFS rate ร้อยละ 92<sup>24</sup> โดยผลข้างเคียงที่สำคัญของยา ได้แก่ bleeding และ arrhythmia

มีการศึกษา Phase 3 iNNOVATE trial เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็น newly diagnosed และ relapsed/refractory WM โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา ibrutinib/rituximab กับกลุ่มที่ได้ยา rituximab + placebo<sup>25</sup> หลังจกติดตามการรักษาไปที่ 30 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ ibrutinib/rituximab มี ORR ร้อยละ 95 เปรียบเทียบกับ rituximab + placebo มี ORR ร้อยละ 48 โดยในกลุ่มที่เป็น newly diagnosed WM ที่ได้ ibrutinib/rituximab พบว่ามี PFS ที่ 24 เดือน ร้อยละ 84 เปรียบเทียบกับ rituximab + placebo ร้อยละ 59 (HR, 0.34; 95% CI, 0.12-0.95)<sup>25</sup> สำหรับค่า 30-month PFS rate ใน ibrutinib/rituximab อยู่ที่ร้อยละ 79 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 41 ใน rituximab + placebo<sup>26</sup>

#### 2.4 Cyclophosphamide/Dexamethasone/Rituximab\* (CD-R)(IIA)

มีการศึกษาแบบ prospective study ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รักษามาก่อน 72 ราย พบมี ORR 83% (CR 7%, PR 67%) มี 2-year PFS ร้อยละ 67 มี grade 3/4 ของ neutropenia ร้อยละ 9 และร้อยละ 20 เกิด toxicity ที่สัมพันธ์กับ rituximab<sup>27</sup> พบว่า 8-year OS ในกลุ่ม low, intermediate, high risk ของ IPSS risk for WM อยู่ที่ ร้อยละ 100, ร้อยละ 55, ร้อยละ 27 ตามลำดับ ( $p=0.005$ )<sup>28</sup>

นอกจากนี้ มี retrospective study รายงานผลการรักษาด้วย CD-R ใน

ผู้ป่วย 50 รายที่เป็น WM ที่ไม่เคย

รักษามาก่อน พบว่ามี ORR ร้อยละ 96 และมี median PFS 34 เดือน<sup>29</sup>

#### 2.5 Cyclophosphamide/Prednisolone/Rituximab\* (CP-R) (IIB)

การให้ยาสูตร CDR พบมีการตอบสนองดีกว่าการให้ cyclophosphamide-based regimens และมี toxicities น้อย<sup>18</sup> มีการศึกษาเป็น single institutional retrospective study เปรียบเทียบระหว่าง CHOP-R (n=23), CVP-R (n=16) และ CP-R (n=19) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นกลุ่มที่ได้ CHOP-R มี serum IgM สูงกว่ากลุ่มอื่น ผลการศึกษาพบมี ORR และ CR ทั้ง 3 กลุ่มดังนี้ CHOP-R (ORR ร้อยละ 96, CR ร้อยละ 17), CVP-R (ORR ร้อยละ 88, CR ร้อยละ 12) และ CP-R (ORR ร้อยละ 95, CR ร้อยละ 0) อุบัติการณ์ของ neutropenic fever และ treatment-related neuropathy ใน CHOP-R และ CVP-R สูงกว่า CP-R ( $p<0.03$ )<sup>18</sup>

#### 2.6 Bortezomib-based regimens\* (IIC)

มีการศึกษา prospective study ประเมินการให้ยา bortezomib และ rituximab with or without dexamethasone ในผู้ป่วย WM พบว่ามี ORR ถึงร้อยละ 88 (major response ร้อยละ 65) มี 1-year PFS ร้อยละ 79<sup>30</sup>

ต่อมาการศึกษาเป็น phase 2 ด้วยการให้ยาสูตร bortezomib/dexamethasone/rituximab (BDR) ในผู้ป่วย WM ที่มีอาการ และที่ไม่เคยรักษามาก่อน พบว่ามี ORR ร้อยละ 96 และมี major response rate ร้อยละ 83<sup>22</sup> สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยได้แก่ peripheral neuropathy โดยพบมากถึงร้อยละ 69 ของผู้ป่วย

มีการศึกษา multicenter phase 2 ในผู้ป่วย 59 รายที่เป็น symptomatic, previously untreated WM รักษาด้วย BDR พบ overall response rate ร้อยละ 85 (มีร้อยละ 3 complete response) ในช่วง 3 เดือนแรก<sup>31, 32</sup> โดยมี median PFS ที่ 43 เดือน มี OS ร้อยละ 66 แต่พบว่ามี toxicity จนต้องหยุดการรักษา ร้อยละ 27 พบอัตราการเกิด peripheral neuropathy รวมทุก grade ร้อยละ 46 (severe ร้อยละ 7) โดยพบว่า severe neuropathy จะเกิดน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ subcutaneous เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา intravenous bortezomib

นอกจากนี้ยังสามารถพิจารณาสูตรนี้ในผู้ป่วยที่เป็น symptomatic hyperviscosity หรือผู้ป่วยที่ต้องการลดระดับ IgM ลงอย่างรวดเร็ว<sup>31</sup> (2B)

#### 2.7 Fludarabine-based regimen (IIC)

มีการศึกษาการใช้ยา fludarabine\* เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ rituximab\* (FR) หรือให้ cyclophosphamide ร่วมด้วย (FCR) ในผู้ป่วย newly diagnosed WM

มีการศึกษา phase 3 เปรียบเทียบระหว่าง fludarabine monotherapy กับ chlorambucil พบว่ากลุ่มที่ได้รับ fludarabine มี PFS สูงกว่า (36.3 vs. 27.1 เดือน;  $p=0.012$ ) โดยมีระยะเวลาของการตอบสนอง (38.3 vs. 19.9 เดือน;  $p<0.001$ ) และ OS (not reached in fludarabine arm vs. 69.8 เดือน,  $p=0.014$ )<sup>33</sup>

มีการศึกษา prospective, multicenter trial ในผู้ป่วย WM (n=73) ที่เคยได้รับการรักษาน้อยกว่า 2 สูตรด้วย fludarabine/rituximab (FR) ร้อยละ 63 ของผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบมี ORR ร้อยละ 95 มี median time to progression 51.2 เดือน และ median time to progression นานกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษามาก่อน ( $p=0.017$ ) แต่เมื่อติดตาม median follow-up ที่ 40.3 เดือน พบว่ามีผู้ป่วย 3 ราย ที่มี transformation ไปเป็น aggressive lymphoma และมี 3 รายเป็น MDS/AML<sup>34</sup>

มีการศึกษา multicenter, prospective trial ในผู้ป่วย WM ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน และไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด (n=43) โดยให้ยาสูตร fludarabine/cyclophosphamide/rituximab (FCR)<sup>35</sup> โดยผู้ป่วยร้อยละ 65 ได้รับ FCR เป็น first line, ร้อยละ 28 เป็นผู้ป่วยที่ relapsed disease และ ร้อยละ 7 เป็นผู้ป่วยที่เป็น refractory ต่อการรักษาเดิม ผลการศึกษาพบว่าการตอบสนองที่เร็วถึงร้อยละ 79 มีอัตราของการ CR และ VGPR สูง แต่มีความเสี่ยงของการติดเชื้อ Pneumocystis Jiroveci Pneumonia

## 2.8 Rituximab\* alone (IVA)

พิจารณาในผู้ป่วยที่มี low tumor burden หรือไม่เหมาะสมที่จะรับเคมีบำบัด ขนาดที่ใช้ 375 mg/m<sup>2</sup>/week 4-6 สัปดาห์ ซึ่งอาจ extend เป็น monthly พบว่าร้อยละ 40-60 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา<sup>36-38</sup> ข้อควรระวัง ผู้ป่วยมักมี rituximab-related-infusion reactions ที่รุนแรง แนะนำให้ premedication ด้วย dexamethasone 10 mg ก่อนเริ่มยา

## 2.9 Chlorambucil ± prednisolone (IVB)

การตอบสนองต่อยาช้า และมี toxicity ที่พบบ่อยได้แก่ cytopenia การตอบสนองอยู่ที่ประมาณร้อยละ 60 โดยมีค่า median survival ประมาณ 60 เดือน<sup>3, 39-41</sup> มีการศึกษาเมื่อปีค.ศ.2000 พบว่าอัตราของการตอบสนอง และอัตราการรอดชีวิตระหว่างกลุ่มที่ได้ยา chlorambucil ทุกวัน หรือให้ 7 วันทุก 6 สัปดาห์<sup>41</sup> ไม่แตกต่างกัน

## สรุปสูตรการรักษาผู้ป่วย primary therapy for symptomatic WM/LPL

1. Bendamustine based regimen\* + Rituximab\* (IA)
2. Ibrutinib based regimen\* ± Rituximab\* (IB)
3. Cyclophosphamide/Dexamethasone/rituximab\* (IIA)
4. Cyclophosphamide/Prednisolone/rituximab\* (IIB)
5. Bortezomib based regimen\* ± Rituximab\* (IIC)
6. Fludarabine based regimen ± Rituximab\* (IIC)
7. ในผู้ป่วยที่มี low tumor burden หรือ ผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วย poor performance status พิจารณา Rituximab\* อย่างเดียว (IIA) หรือ Chlorambucil เพียงอย่างเดียว (IVB)

สำหรับผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ (relapse) มากกว่า 2 ปีหลังจากได้รับยาสูตรแรก พิจารณาให้ยาสูตรเดิม สำหรับผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำน้อยกว่า 2 ปีหลังจากได้รับยาสูตรแรกหรือผู้ป่วยที่เป็น refractory disease พิจารณาเลือกให้ยาสูตรอื่นต่างดั่งกล่าวข้างต้น<sup>42</sup> และผู้ป่วยไม่เคยรับมาก่อน โดยประเมิน performance status ของผู้ป่วยร่วมด้วย

การประเมินการตอบสนอง<sup>42, 43</sup>

Complete response **	CR	IgM in normal range, and disappearance of monoclonal protein by immunofixation; no histologic evidence of bone marrow involvement, and resolution of any adenopathy/organomegaly (if present at baseline), along with no signs or symptoms attributable to WM. Reconfirmation of the CR status is required by repeat immunofixation studies.
Very good partial response	VGPR	A $\geq$ 90% reduction of serum IgM and decrease in adenopathy/organomegaly (if present at baseline) on physical examination or on CT scan***. No new symptoms or signs of active disease.
Partial response	PR	A $\geq$ 50% reduction of serum IgM and decrease in adenopathy/organomegaly (if present at baseline) on physical examination or on CT scan***. No new symptoms or signs of active disease.
Minor response	MR	A $\geq$ 25% but $<$ 50% reduction of serum IgM. No new symptoms or signs of active disease.
Stable disease	SD	A $<$ 25% reduction and $<$ 25% increase of IgM without progression of adenopathy/organomegaly, cytopenias, or clinically significant symptoms due to disease and/or signs of WM.
Progressive disease	PD	A $\geq$ 25% increase in serum IgM by protein confirmed by a second measurement or progression of clinically significant findings due to disease (ie, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, bulky adenopathy/organomegaly) or symptoms (unexplained recurrent fever $\geq$ 38.4 C, drenching night sweats, $\geq$ 10% body weight loss, or hyperviscosity, neuropathy, symptomatic cryoglobulinemia, or amyloidosis) attributable to WM

\*\*ต้องวัด 2 ครั้งในเวลาต่างกัน

\*\*\*CT scan เป็น chest/abdomen/pelvis with contrast

### สูตรยาเคมีบำบัด

1. CHOP + Rituximab\*<sup>21</sup> ให้เป็น CHOP ร่วมกับ Rituximab โดยให้ยาทุก 21 วัน รวมทั้งหมด 6 รอบ
2. Cyclophosphamide, Dexamethasone, Rituximab\* (CDR)<sup>27</sup> โดยให้เป็น intravenous dexamethasone (20 mg on day 1) ร่วมกับ Rituximab ร่วมกับ oral cyclophosphamide (100 mg/m<sup>2</sup> twice daily on days 1-5)<sup>27</sup> ให้ยาทุก 21 วัน รวมทั้งหมด 6 รอบ
3. Bendamustine\* + Rituximab\* (BR) ให้<sup>15</sup> Bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> day 1,2 ร่วมกับ Rituximab day 1 ต่อรอบ ให้ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 4-6 รอบ ในผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ดีให้ปรับขนาดลงได้
4. Fludarabine\* based regimen ± Rituximab\*
  - สูตร FCR<sup>35</sup> โดยให้ intravenous Rituximab (day 1), Fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup> day 2-4), Cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup> day 2-4 ให้ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบ
  - สูตร FR<sup>34</sup> โดยให้ intravenous Rituximab 8 รอบโดยให้สัปดาห์ที่ 1-4, 17, 18, และ 30, 31 ร่วมกับ 6 รอบของ fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup> daily) เป็นเวลา 5 วันที่สัปดาห์ที่ 5, 9, 13, 19, 23, และ 27
5. Bortezomib\* + Rituximab\* ± Dexamethasone (BDR)<sup>22, 30, 31, 44, 45</sup> โดยให้ Bortezomib weekly ร่วมกับ Rituximab-BDR เพื่อลดความจำเป็นในการทำ plasmapheresis และป้องกัน rituximab induce IgM flare ดังนั้นจึงให้ยาเป็น single agent IV bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> วันที่ 1, 4, 8 และ 11 ใน cycle ที่1 (duration 21 วันต่อ cycle) หลังจากนั้นใน cycle ที่ 2-5 จะให้เป็น IV bortezomib 1.6 mg/m<sup>2</sup> ในวันที่ 1, 8, 15 และ 22 (duration 35 วันต่อ cycle) ส่วน dexamethasone IV (40 mg) และ Rituximab จะให้ในวันที่ 1, 8, 15 และ 22 ของ cycle 2 และ cycle 5 รวมระยะเวลาทั้งหมดในการให้ยา 23 สัปดาห์
6. Ibrutinib\* based regimen ± Rituximab\*

Ibrutinib alone ขนาด 420 mg oral จนไม่สามารถทนต่อ toxicity ได้ หรือตัวโรคมะเร็ง progression<sup>24</sup>

Ibrutinib ร่วมกับยา Rituximab โดยให้ Ibrutinib ขนาด 420 mg oral ทุกวันจนไม่สามารถทนต่อ toxicity ได้ หรือตัวโรคมะเร็ง progression ร่วมกับ rituximab weekly dose (สัปดาห์ที่ 1-4 และ 17-20)<sup>25</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, Lekhakula A, Julamanee J, Chansung K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. Hematol Oncol 2018;36:28-36.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. IARC, Lyon 2017.
3. García-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, de Coca AG, Petit J, Sureda A, et al. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol* 2001;115:575-82.
4. Waldenstrom macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) version 2. 2022.
5. Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:196-200.
6. Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MC, Durot E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019;33:2654-61.
7. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, Oscier DG, Owen RG. Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006;132:683-97.
8. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:61-8.
9. Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol* 2015;168:671-8.
10. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood* 2017;129:289-98.
11. Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol* 2017;92:668-73.
12. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol* 2020;7:e827-e37.
13. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019;34:171-354.
14. Buskard NA, Galton DA, Goldman JM, Kohner EM, Grindle CF, Newman DL, et al. Plasma exchange in the long-term management of Waldenström's macroglobulinemia. *Can Med Assoc J* 1977;117:135-7.
15. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-9.



16. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-10.
17. Laribi K, Poulain S, Willems L, Merabet F, Le Calloch R, Eveillard JR, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenström macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol* 2019;186:146-9.
18. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, Soumerai JD, Manning RJ, Turnbull B, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:62-6.
19. Ise M, Sakai C, Kumagai K. [Complete response achieved after rituximab plus CHOP therapy in a patient with rapidly progressing Waldenström's macroglobulinemia]. *Rinsho Ketsueki* 2009;50:34-8.
20. Treon SP, Hunter Z, Barnagan AR. CHOP plus rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005;5:273-7.
21. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23:153-61.
22. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27:3830-5.
23. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372:1430-40.
24. Treon SP, Gustine J, Meid K, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2018;36:2755-61.
25. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378:2399-410.
26. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, et al. Ibrutinib Treatment in Waldenström's Macroglobulinemia: Follow-up Efficacy and Safety from the INNOVATETM Study. *Blood* 2018;132:149-.
27. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-9.
28. Kastiris E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015;126:1392-4.

29. Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, Shreders A, Ailawadhi S, Gertz MA, et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2017;179:98-105.
30. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1422-8.
31. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsolis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013;122:3276-82.
32. Gavriatopoulou M, García-Sanz R, Kastritis E, Morel P, Kyrtsolis MC, Michalis E, et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood* 2017;129:456-9.
33. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:301-7.
34. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:3673-8.
35. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, Battista ML, Zinzani PL, Visco C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118:434-43.
36. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Hamilos G, Gika D, Efstathiou E, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2002;3:163-6.
37. Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma* 2004;45:2047-55.
38. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, Kelliher A, Preffer F, Branagan AR, et al. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2005;16:132-8.
39. Facon T, Brouillard M, Duhamel A, Morel P, Simon M, Jouet JP, et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993;11:1553-8.
40. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 1994;83:1452-9.

41. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000;108:737-42.
42. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2015;126:721-32.
43. Varghese AM, Rawstron AC, Ashcroft AJ, Moreton P, Owen RG. Assessment of bone marrow response in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:53-5.
44. Agathocleous A, Rohatiner A, Rule S, Hunter H, Kerr JP, Neeson SM, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2010;151:346-53.
45. Chen CI, Kouroukis CT, White D, Voralia M, Stadtmauer E, Stewart AK, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1570-5.