

Léčba Waldenströmovy makroglobulinemie v roce 2014

Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Luděk Pour, Eva Ševčíková

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Souhrn

Léčba Waldenströmovy makroglobulinemie se zahajuje až při klinických symptomech. Při projevech hyperviskozity je indikována léčebná plazmaferéza. Při volbě léčebného postupu je třeba přihlídnout k míře cytopenie. Při závažné neutropenii či trombocytopenii je vhodné podat rituximab v monoterapii, lépe však s dexametazonem, anebo v kombinaci s talidomidem případně s bortezomibem. Za vhodnou iniciální léčbu se obecně považuje kombinace rituximab + alkylační cytostatikum (anebo kombinace cytostatik) + kortikoidy ve vyšší dávce. Pro pacienty bez závažné cytopenie je vhodné schéma R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison). Tato léčba dosahuje až 9 % kompletních remisí a 94 % celkových léčebných odezev. S prohlubováním cytopenie je vhodné ubírat intenzitu cytostatické léčby a upřednostnit chemoterapii R-COP (rituximab, vinkristin, cyklofosfamid a prednison), případně RCD (rituximab, cyklofosfamid a dexametazon). U starších pacientů je možné použít chlorambucil v kombinaci s rituximabem. Trojkombinace RCD je používána jako standardní léčba jak v USA na Mayo Clinic, tak v Evropě skupinou European Myeloma Network.

Pokud léčebná odezva trvala alespoň 2 roky, lze při relapsu použít stejný léčebný postup jako v iniciální léčbě. Je-li trvání léčebné odezvy kratší než 2 roky, je vhodné použití vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvinek, pokud vzhledem k věku a komorbiditám přichází v úvahu. Pokud ne, volíme léčebný režim sestavený z léků, které mají prokázanou účinnost při léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie a které nebyly použity v rámci léčby první linie (purinové analogum + rituximab + alkylační cytostatikum). Novými léky pro toto onemocnění jsou bortezomib a bendamustin. Monoterapie bortezomibem dosahuje 60–85 % léčebné odezvy v rámci léčby druhé a další linie. Léčba bendamustinem v kombinaci s rituximabem dosáhla vyšší počet léčebných odezev o delším trvání než léčba kombinací R-CHOP.

Klíčová slova: bendamustin – bortezomib – hyperviskozita – kryoglobulinemie – nemoc chladových aglutininů – nemoci způsobené monoklonálním imunoglobulinem – rituximab – Waldenströмова makroglobulinemie

Therapy of Waldenström's macroglobulinaemia in the year 2014

Summary

Therapy of Waldenström's macroglobulinaemia (WM) is indicated in patients with clinically relevant symptoms. Therapeutic plasmapheresis should be performed in cases with hyperviscosity. The intensity of chemotherapy should be adjusted to the degree of cytopenia. Monotherapy with rituximab is recommended in cases with severe cytopenia, also combination of rituximab with dexamethasone should be possible. Patients with symptomatic WM without severe cytopenia should receive a rituximab-containing regimens, optimal variant is combination of rituximab + dexamethasone + alkylation drug (such as cyclophosphamide or bendamustine). Possible treatment combinations are for instance R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone), R-COP (rituximab, cyclophosphamide, and prednisone), or RCD (rituximab, cyclophosphamide, and dexamethasone). The choice of regimen in individual patients will take into consideration performance status, clinical features including renal function, comorbidities and potential candidacy for stem cell transplantation. Chlorambucil and rituximab is possible treatment options for older patients. The choice of treatment of WM relapse depends on the time of treatment response. Retreatment with primary therapy may be appropriate in patients with duration of treatment response at least 2 years. Other treatment possibilities for WM relapse are regimens containing fludarabine, cladribine or bortezomib. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells is feasible therapeutic option for relapsed WM in younger, fitter patients with aggressive chemosensitive disease.

Key words: bendamustin – bortezomib – rituximab – hyperviscosity – cryoglobulinemia – cold agglutinin disease – monoclonal immunoglobulin related disorders – Waldenström's macroglobulinaemia

Úvod

Je tomu téměř 70 let, co Jan Gosta Waldenström poprvé popsal případ 2 pacientů, trpících opakovaným krvácením z nosu a z úst, kteří měli lymfadenopatii, trombocytopenii, zvýšenou sedimentací erytrocytů, zvýšenou viskozitu séra, zvýšený počet lymfoidních buněk v kostní dřeni a normální nález na snímcích kostí [1]. Definice této nemoci byla od té doby postupně upřesňována, v současnosti platí WHO klasifikace lymfoproliferativních chorob, která Waldenströmovu makroglobulinemii definuje přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgM při histologicky prokázané infiltraci kostní dřene lymfoplazmocytárním lymfomem.

Epidemiologické údaje

Waldenströmová makroglobulinemie je vzácně se vyskytující monoklonální gamapatie. Wang uvádí incidenci Waldenströmovy makroglobulinemie 3,8/1 milion obyvatel, amyloidózy 8/1 milion obyvatel a mnohočetného myelomu 40/1 milion obyvatel. Waldenströmová makroglobulinemie je 2krát častější u mužů než u žen [2]. Vos uvádí incidenci kolem 3 případů na 1 milion [3].

V ČR by tedy ročně mělo být diagnostikováno 30–38 nových případů.

Příznaky nemoci

Specifické příznaky nemoci:

- projevy insuficience kostní dřene
- projevy toxicity monoklonálního imunoglobulinu a hyperviskozitu
- projevy extramedulární proliferace lymfoplazmocytárního lymfomu (lymfadenopatie, splenomegalie)

K **nepřímým** příznakům patří patologická únava (fatigue) související s normochromní normocytární anémií anebo s hyperviskozitou. Samotná anémie může mít více příčin: masivní infiltraci kostní dřene s potlačenou fyziologickou krvetvorbou, hemodiluci při vysoké koncentraci monoklonálního imunoglobulinu anebo krevní ztráty. Anémie může být také důsledkem utlumení erytropoézy prozánětlivými cytokiny jako u anémie chronických chorob. U pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií bylo zjištěno, že patologické buňky produkují hepcidin a že jeho hladiny korelovaly s hladinami IL6 a C-reaktivního proteinu. Zvýšená tvorba hepcidinu přispívá k anémii, způsobuje poruchu reutilizace železa a vede k depozitům železa v nevyužitelné formě [4,5].

Tab. 1. Příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie

symptomy a mechanismus jejich vzniku	frekvence výskytu příznaků
patologická únava (fatigue)	70 %
B symptomy (febrilie a subfebrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti)	20–25 %
lymfadenopatie, hepatosplenomegalie	15–25 %
anémie různé etiologie (masivní infiltrace kostní dřene, nebo tepelné či chladové autoprotilátky či nedostatek užitelného železa, cytokiny způsobená anémie – anémie chronických chorob, anebo krevní ztráty)	40 %
neutropenie a trombocytopenie	časté
klinické příznaky hyperviskozity (bolesti hlavy, zhoršení zraku, stavy zmatenosti, epistaxe)	15 %
hemoragická diatéza vlivem trombocytopenie v důsledku infiltrace kostní dřene či ITP, nebo získané von Willebrandovy nemoci s nedostatkem vW faktoru	neudáno
polyneuropatie (IgM protilátky proti glykoproteinu myelinu – MAG, nebo proti gangliosidu M1 nebo myopatie s antidekorinovými protilátkami)	20–25 %
Bing-Neel syndrom – závažné neurologické příznaky při infiltraci CNS lymfoplazmocytárním lymfomem; abnormality na MR způsobené tumorózní infiltrací CNS nebo lokálními depozity IgM v mozku	velmi vzácné
akrocyanóza a Raynaudův fenomén – může být důsledkem kryoglobulinu anebo důsledkem chladových aglutininů; přítomnost kryoglobulinu nemusí způsobovat pouze akrocyanózu a poruchu trofiky v ochlazené končetině, ale může být asociována s vaskulitidou a glomerulonefritidou, zvláště při souběhu s hepatitidou C	kryoglobulin se prokazuje až u 20 % pacientů, pouze 5 % má symptomy; chladové aglutininy se prokazují u 5–10 % pacientů
gastrointestinální problémy důsledkem případné amyloidózy nebo IgM depozit či lokální tumorózní infiltrace	vzácné
ztráta sluchu v důsledku hyperviskozity nebo senzorické neuropatie či nádorové infiltrace	vzácné
trombóza (antifosfolipidové monoklonální protilátky)	vzácné
kožní příznaky: urtika, papuly, dermatitida, vaskulitida; možné příčiny jsou Schnitzlerův syndrom, ložisková kožní či podkožní infiltrace lymfoplazmocytárním lymfomem, amyloidóza či chladové aglutininy či kryoglobulin s imunokomplexovou vaskulitidou	< 5 %
osteolytická ložiska, infiltrace skeletu s osteolytickými ložisky; typičtější je pro myelom, ale i u Waldenströmovy makroglobulinemie lze osteolytická ložiska výjimečně najít	výjimečné
časté infekce vlivem hypogamaglobulinemie, někdy i s nutností nitrožilní substituce gamaglobuliny	výjimečné, ale časté po léčbě fludarabinovými režimy

K nespecifickým příznakům patří také úbytek hmotnosti a febrilie či subfebrilie. Z patologických nálezů jsou to: hepatomegalie (20 %), splenomegalie (15 %), lymfadenopatie (15 %). Pacienti s Waldenströmovou makroglobulinémií mají vyšší riziko krvácení či trombózy vzhledem k nízkým hladinám von Willebrandova faktoru [6]. Příznaky jsou podrobně uvedeny v jiném textu [3,7] a zde je stručně shrnuje [tab. 1](#).

Některé publikace uvádějí, že u Waldenströmovy makroglobulinémie nedochází k patologické osteolýze. Není to tak zcela pravda, literatura popisuje vzácné případy, u nichž mezi projevy Waldenströmovy makroglobulinémie patřila i patologická osteolytická ložiska [8].

Kryoglobulinémie I. typu je způsobena monoklonálním imunoglobulinem typu IgM, který v chladu gelifikuje a způsobuje tak poruchu prokrvení prochlazené končetiny ([obr. 1](#)). V literatuře se popisuje asociace Waldenströmovy makroglobulinémie s hepatitidou C. U těchto nemocných je často přítomná **kryoglobulinémie II. typu**: kryoglobulin je komplex z polyklonálního imunoglobulinu typu IgG a monoklonálního imunoglobulinu typu IgM. Tento komplex má aktivitu revmatoidního faktoru. Kryoglobulinémie provázející pacienty s Waldenströmovou makroglobulinémií a hepatitidou C má pestřejší příznaky, způsobuje kožní purpuru, artralgie, Raynaudův fenomén a vaskulitidu postihující kůži, játra, ledviny i periferní nervy [9–22]. Chlad může manifestovat také nemoc chladových aglutininů ([obr. 2](#)).

Obr. 1. Kožní změny v důsledku prochlazení při kryoglobulinémii



Prvními příznaky nemoci je často hyperviskozita, jejíž reologické důsledky lze vidět na očním pozadí ([obr. 3](#)). Hyperviskozita způsobuje zvýšenou krvácivost sliznic nosu, dásní i sliznic zažívacího traktu, způsobuje poruchy zraku, trombózu retinálních cév, krvácení do retiny, exsudáty a edém papily. To může způsobovat bolesti hlavy, závratě, poruchy sluchu, diplopii a výjimečně vyústit v coma paraproteinemicum či krvácení do CNS. Hyperviskozita způsobuje srdeční insuficienci.

Základní vyšetření

Základním vyšetřením je průkaz zvýšené koncentrace celkového a monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a histologické a imunohistochemické vyšetření kostní dřeně, protože tento typ lymfomu pravidelně postihuje kostní dřeň. Ve většině případů je přítomna pouze infiltrace kostní dřeně, v menšině případů jsou však přítomna také extramedulární ložiska.

Cytogenetické vyšetření je možné provést, ale výsledky cytogenetického vyšetření zatím terapii neovlivňují. Jsou-li rozpaky, zda se jedná o Waldenströmovu

Obr. 2. Klasické projevy nemoci chladových aglutininů



V chladu aglutinace erytrocytů blokuje průtok krve ušním boltcem a důsledkem je cyanóza ušního boltce.



Po odběru krve a vystříknutí na misku blesková aglutinace erytrocytů v misce



Krev ponechaná ve zkumavce při pokojové teplotě – červeně zbarvené sérum v důsledku hemolýzy

Obr. 3. Hemodynamické projevy hyperviskozity na očním pozadí

Zesílené cévy, retinální trombóza, krvácení do retiny, exsudáty a edém papily. Tyto změny pochopitelně vedou ke zhoršení zraku.

makroglobulinemii či mnohočetný myelom, průkaz translokací v oblasti genů pro imunoglobuliny svědčí pro mnohočetný myelom.

Pokud je Waldenströmová makroglobulinémie prokázána, je nutné provést komplexní vyšetření, jehož cílem je dokumentovat rozsah nemoci a detekovat případné komplikace. Rozsah vyšetření uvádíme v tab. 2 a z ní pak plynoucí klasifikace v tab. 3. Monoklonální imunoglobulin typu IgM se může vyskytovat i u dalších lymfoproliferací [7].

RTG vyšetření skeletu ve stejném rozsahu jako u mnohočetného myelomu se provádí pouze v případě klinického podezření na poškození skeletu.

PET-CT vyšetření přináší informace jak o postižení kostí, tak o mimokostních projevech, jako je lymfadenopatie anebo splenomegalie či hepatomegalie [23].

Vyhodnocování léčebné odezvy se klasicky provádí dle koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM, hodnotit vývoj nemoci je však možné i dle koncentrace celkového IgM [24].

A podobně jako u dalších monoklonálních gamapatií je třeba sledovat funkci ledvin, protože i Waldenströmová makroglobulinémie může ledviny poškozovat [16, 25–30].

Prognóza

Waldenströmová makroglobulinémie je nemoc s poměrně příznivou prognózou. Velmi zajímavým zjištěním z Mayo Clinic je medián celkového přežití 6,4 roku. Celkové přežití je interval od stanovení diagnózy, případně zahájení léčby do smrti, přičemž se nerozlišuje, zda příčinou smrti byla sledovaná choroba nebo jiná příčina.

Autoři z Mayo Clinic vyřadili ze souboru nemocné, kteří zemřeli z jiné příčiny než důsledkem Waldenströmovy makroglobulinémie, a statisticky zpracovali

pouze ty nemocné, kteří zemřeli pouze v důsledku Waldenströmovy makroglobulinémie. Tímto způsobem získali takzvaný disease specific survival a jeho medián činil 11,2 roku. Tuto informaci zde uvádíme proto, abychom dokumentovali, že ve srovnání s myelomem má nemoc méně agresivní průběh, a proto i léčba může být méně agresivní, aby její nežádoucí účinky nepřevážily nad přínosem při uvedeném dlouhém disease specific survival.

Osud nemocných je však velmi divergentní a více informací o prognóze poskytují prognostické indexy. Poslední Mezinárodní prognostický index pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie uvádí tab. 4, s. 144 [31]. Vedou se diskuse, zda k nepříznivým faktorům přiřadit i vyšší LD.

Obecné informace o léčbě

Indikace k léčbě

Současné léčebné možnosti (chemoterapie i cílená léčba) mají potenciál dosáhnout léčebné odezvy (remise nemoci) u velkého počtu nemocných, ne však zcela eliminovat maligní klon a vést u většiny nemocných k úplnému uzdravení. Nemoc obvykle po remisi, trvající řádově měsíce či roky, opět recidivuje a vyžaduje další léčbu.

Proto se u Waldenströmovy makroglobulinémie doporučuje asymptomatické nemocné pouze sledovat a se zahájením léčby vyčkávat do prvních klinických příznaků nemoci [32].

Vzácné případy lymfoplazmocytárního lymfomu klinického stadia I či II (s limitovanou formou nemoci) se léčí ihned při stanovení diagnózy kurativní radioterapií, podobně jako je tomu u folikulárního lymfomu klinického stadia I anebo II A. S klinickým stadiem I či II jsme se však za naší medicínské praxe nesetkali.

Indikace k zahájení léčby Waldenströmovy makroglobulinémie:

- klinické příznaky a projevy hyperviskozity (neurologické nebo oční projevy)
- symptomatická periferní neuropatie
- AL-amyloidóza
- symptomatická kryoglobulinémie
- cytopenie (koncentrace hemoglobinu pod 100 g/l nebo počet trombocytů pod $100 \times 10^9/l$)
- velká (tzv. bulky) lymfadenopatie nebo organomegalie nebo známky transformace ve velkobuněčný lymfom
- jiné problémy způsobené nemocí, které jsou natolik závažné, že vyžadují zahájení léčby (horečky, noční pocení, úbytek hmotnosti, fatigue, neuropatie či jiné poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem)

Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM sama o sobě není indikací k zahájení léčby, nicméně pokud by koncentrace dosáhla 50 g/l, doporučuje se velmi intenzivně pátrat po projevech hyperviskozity dotazováním na krvácení z nosu a z dásní, zhoršení vidění, bolesti hlavy, závratě, ataxii a změnu psychiky.

Tab. 2. Vyšetření prováděná u Waldenströmovy makroglobulinémie

vyšetření	poznámky
histologické a imunohistochemické vyšetření kostní dřeně (trepanobiopsie)	cytologický aspirát obvykle neumožňuje stanovit diagnózu ve všech případech
stanovení koncentrace polyklonálních imunoglobulinů IgG, IgM, IgA, stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu (imunofixace) a jeho kvantity (denzitometrie), a to jak v krvi, tak i v moči	Při prvním vyšetření by krev měla být odnášena do laboratoře v teplé lázni 37 °C a mělo by být požadováno vyšetření přítomnosti kryoglobulinu. Nepoznaná přítomnost kryoglobulinu vede ke kryoprecipitaci během transportu a k falešně nižší koncentraci monoklonálního imunoglobulinu. Koncentrace monoklonálního IgM nekoreluje s velikostí tumorózní masy a s nástupem klinických příznaků. Pokud kryoglobulin není přítomen, při kontrolních odběrech již transport v teplé lázni není nutný. Naopak pokud je kryoglobulin přítomen, musí být vzorek krve při každém vyšetření koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, polyklonálních imunoglobulinů i celkové bílkoviny dopraven do laboratoře při 37°C.
volné lehké řetězce κ a λ v séru	vhodné doplnit při podezření na komplikující poškození ledvin jejich depozity, či AL-amyloidózu
krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a absolutním počtem neutrofilů, retikulocyty a koagulační vyšetření	
kompletní biochemické vyšetření, urea, kreatinin, všechny jaterní enzymy, celková bílkovina, albumin, β_2 mikroglobulin, navíc Fe + ferritin v případě anémie	
protilátky proti erytrocytům	průkaz tepelných protilátek – autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) průkaz chladových protilátek – nemoc chladových aglutininů průkaz může být pozitivní i u asymptomatických pacientů
při celkové bílkovině nad 100 g/l pátráme po hyperviskozitě (oční pozadí, případně měření viskozity séra)	diagnózu hyperviskozity stanovíme pouze na základě klinických příznaků
sérologie na hepatitidy včetně hepatitidy C a HIV	kryoglobulinémie II. typu může být asociována s hepatitidou typu C asociace hepatitidy C a Waldenströmovy makroglobulinémie nemá objasněnou souvislost, ale je statisticky popisována
klinické vyšetření s cílem detekovat polyneuropatii, případně verifikace pomocí EMG	Neuropatie může být důsledkem amyloidových depozit anebo také toho, že monoklonální imunoglobulin typu IgM se váže na struktury nervů či svalů. Pokud je možnost, vyšetřují se protilátky proti glykoproteínu asociovanému s myelinem, anti-MAG protilátky proti gangliosidu M1 (anti GM1) a proti dekorínu při podezření na myopatii.
detekce mimokostního rozsahu nemoci pomocí CT hrudníku, břicha a pánve anebo pomocí celotělového PET-CT vyšetření	výhodnou PET-CT vyšetření je detekce jak kostních ložisek, tak i mimokostních ložisek nemoci

Tab. 3. Klasifikace Waldenströmovy makroglobulinémie (WM) a příbuzných poruch

	symptomatická WM	asymptomatická WM	monoklonálním IgM způsobená choroba	MGUS
monoklonální imunoglobulin typu IgM	+	+	+	+
infiltrace kostní dřeně	+	+	-	-
symptomy způsobené M-IgM	+	-	+	-
symptomy způsobené maligní tkání	+	-	-	-

M-IgM monoklonální imunoglobulin typu IgM

Viskozitu je možné i měřit, pokud je k tomu vybavena laboratoř, ale je nutné respektovat, že hodnota viskozity, při níž nastupují klinicky signifikantní projevy hyperviskozity, je interindividuálně velmi odlišná. Příznaky hyperviskozity obvykle nastupují až při vzestupu

viskozity nad 4 cp (normální hodnota je 1,8 cp) [32]. Indikací k zahájení léčby jsou však klinické projevy hyperviskozity, a proto měření a sledování viskozity není obligátním vyšetřením.

Tab. 4. Mezinárodní prognostický index pro nemocné s Waldenströmovou makroglobulinémií [31]**nepříznivé prognostické faktory:**

věk nad 65 let

hemoglobin 115 g/l a méně

trombocyty $100 \times 10^9/l$ a méně β_2 -mikroglobulin > 3 mg/l

monoklonální imunoglobulin > 70 g/l

riziková kategorie	skóre	medián přežití v měsících
nízká	věk < 65 let a maximálně 1 další nepříznivý faktor	142,5
střední	věk > 65 let, anebo 2 jiné nepříznivé faktory	98,6
vysoká	≥ 3 nepříznivé faktory	43

Tab. 5. Definice léčebné odezvy dle 6. mezinárodního workshopu o Waldenströmově makroglobulinemii [33]

kompletní remise (CR)	vymizení monoklonálního imunoglobulinu typu IgM pomocí imunofixace a potvrzení tohoto výsledku nejméně po 6 týdnech pomocí opakovaného, druhého negativního výsledku imunofixačního vyšetření monoklonálního imunoglobulinu
	normální celková koncentrace imunoglobulinů typu IgM
	při histologickém vyšetření kostní dřeně nesmí být přítomny maligní buňky
	vymizení případné extramedulární choroby, lymfadenopatie či splenomegalie, pokud byly při zahájení léčby přítomné
	vymizení dalších příznaků způsobovaných touto nemocí
velmi dobrá parciální remise	monoklonální imunoglobulin typu IgM stále prokazatelný imunofixací
	pokles koncentrace monoklonálního Ig nejméně o 90 % oproti hodnotě před léčbou
	extramedulární projevy nemoci kompletně vymizely, pokud byly přítomny při zahájení léčby
	nejsou přítomny příznaky aktivity nemoci
parciální remise (PR)	pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM nejméně o 50 %, ale méně než o 90 % oproti vstupní hodnotě
	zmenšení případné lymfadenopatie či organomegalie, pokud byly přítomny na počátku léčby
	žádné příznaky aktivity nemoci
malá léčebná odezva (MR)	pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM nejméně o 25 % a méně než o 50 % oproti vstupní hodnotě před léčbou
	žádné nové příznaky aktivity nemoci
stabilní nemoc (SD)	výchylky koncentrace monoklonálního IgM menší než o 25 %
	případná na počátku přítomná lymfadenopatie, organomegalie, cytopenie bez progresu
	žádné další příznaky nemoci
progrese nemoci	vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM nejméně o 25 % potvrzený dalším měřením progrese klinicky důležitých příznaků vlivem aktivity nemoci (anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfadenopatie/organomegalie), nebo symptomů (opakované teploty vyšší než 38,4 °C, noční poty, úbytek hmotnosti o více než 10 % za 6 měsíců, zhoršení projevů hyperviskozity, kryoglobulinemie či amyloidózy, které zřetelně souvisí s Waldenströmovou makroglobulinémií)

Volba optimální léčby

Při volbě léčby je nutno zodpovědět následující otázky:

- Umožňuje věk a stav pacienta případnou vysokodávkovanou chemoterapii při neúspěchu klasické chemoterapie? Pokud ano, je nutno omezit dávky alkylačních cytostatik a neměla by se v léčbě první linie podávat purinová analoga.
- Má pacient závažnou cytopenii (neutropenii anebo trombocytopenii)? Pokud ano, zvolíme takovou léčbu, která cytopenii neprohloubí, a nezpůsobí tak závažné komplikace.

- Potřebuje pacient rychlý nástup léčebné odezvy? Pokud ano, zvolíme léky, po nichž se popisuje rychlý pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu.
- Je klinicky přítomna symptomatická hyperviskozita či komplikace způsobené monoklonálním imunoglobulinem? Pokud ano, je nutno léčbu začít terapeutickou plazmaferézou [32].

Skutečnost, že Waldenströмова makroglobulinemie je velmi vzácnou nemocí s relativně dlouhým přežitím nemocných, limituje organizování velkých klinických

studií. Proto informace o účinnosti léčby máme z menších studií, které obvykle hodnotí počet léčebných odpovědí a délku remise, zatímco studie fáze III, které by srovnávaly vliv léčebných postupů na délku celkového přežití, jsou ojedinělé.

Hodnocení léčebné odezvy

Při hodnocení účinku léčby se zohledňuje vývoj koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, ale na rozdíl od mnohočetného myelomu se do hodnocení léčebné odpovědi zahrnují další parametry, jak uvádí [tab. 5](#). Také pro hodnocení trvání léčebné odezvy byla v roce 2013 publikována pravidla [\[33\]](#).

Přehled léčebných možností Glukokortikoidy

Přidání běžných dávek prednisonu (do 1 mg/kg) nezvyšuje počet léčebných odezev ani neprodlužuje délku přežití. Běžné dávky prednisonu jsou však účinné u pacientů s autoimunitní hemolytickou anémií, případně kryoglobulinémií II. typu, ale již ne u nemoci chladových aglutininů [\[34,35\]](#).

Vysoké dávky glukokortikoidů, konkrétně dexametazonu, však chorobu potlačily a navodily léčebnou odezvu u pacientů, u nichž pro cytopenii nepřípadala v úvahu léčba alkylačními cytostatiky [\[36,37\]](#).

Klasická cytostatika

Klasickým lékem pro Waldenströmovu makroglobulinemii byl chlorambucil, podobně jako u chronické B lymfocytární leukemie (B-CLL). U chronické B lymfocytární leukemie došlo již před několika lety k zásadní změně, léčba chlorambucilem byla nahrazena novým zlatým standardem, léčbou kombinací rituximab, fludarabin a cyklofosfamid. A ke stejné změně jako u B-CLL dochází u Waldenströmovy makroglobulinémie.

Léčebná odezva při léčbě chlorambucilem nastupuje u nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií velmi pomalu, interval do dosažení maximální léčebné odezvy byl 9 až dokonce 18 měsíců. Počet celkových léčebných odezev po chlorambucilu kolísá mezi 50–60 %, kompletní remise je touto léčbou dosažena výjimečně. Nebyl zjištěn rozdíl mezi výsledkem kontinuální (0,1 mg/kg/den dlouhodobě) a intermitentní (0,3 mg/kg/den 7 dní v 6tydenních intervalech) aplikace chlorambucilu. Medián celkového přežití byl v obou skupinách 5,4 roku, medián intervalu od randomizace do dosažení objektivní léčebné odezvy byl 18 měsíců a medián trvání remise 26 měsíců [\[38\]](#).

Optimální délka podávání chlorambucilu není známa, v některých studiích byl podáván do dosažení maximálního efektu, v jiných studiích byl podáván fixně po dobu 1–2 let. Není prokázáno, že by podávání chlorambucilu v rámci udržovací léčby bylo jakýmkoliv přínosem [\[34\]](#).

Režimy obsahující více alkylačních cytostatik byly testovány podobně jako u mnohočetného myelomu, pro menší četnost chorob však pouze v nerandomizované

formě. Tyto vícelékové režimy dosahovaly vyššího počtu léčebných odezev, než bylo dosaženo ve studiích testujících chlorambucil v monoterapii. Předpokládá se, že však není rozdíl v délce celkového přežití [\[35,39–42\]](#). Chlorambucil v monoterapii tedy představuje dnes již překonaný zlatý standard minulého století.

Purinová analoga

Do skupiny purinových analog patří fludarabin, 2-chlorodeoxyadenozin a pentostatin. V klinických studiích byl použit dominantně fludarabin a 2-chlorodeoxyadenozin. Pentostatin má také prokázanou účinnost, ale by použit jen výjimečně [\[43\]](#).

Fludarabin

Fludarabin v monoterapii

Největší studie testující fludarabin v monoterapii jak u relabujících, tak u dříve neléčených nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií, je studie Southwest Oncology Group – SWOG zahrnující 182 nemocných. Celkový počet léčebných odezev dosáhl 38 %, z toho u nově diagnostikovaných (118 pacientů) to bylo 40 %. U pacientů dříve léčených (64 nemocných) to bylo 33 %. Kompletní remise bylo dosaženo výjimečně, pouze u 3 % případů. Medián bezpříznakového a celkového přežití byl 43 a 84 měsíců [\[44\]](#).

V literatuře jsme našli pouze 2 prospektivně randomizované studie, v nichž jsou porovnány výsledky léčby fludarabinem v monoterapii se staršími léčebnými postupy.

Randomizované srovnání léčby prvního relapsu fludarabinem anebo režimem CAP (cyklofosfamid, adriamycin a prednison) u 92 nemocných prokázalo lepší léčebnou odezvu po fludarabinu 30 % vs 11 % po režimu CAP ($p = 0,019$). Medián trvání léčebné odezvy byl 19 vs 3 měsíce ($p < 0,01$). Mezi mediány celkového přežití nebyl signifikantní rozdíl: 41 vs 45 měsíců. Nepřítomnost rozdílu v délce přežití souvisí s tím, že pacienti nereagující na léčbu CAP byli následovně léčeni také fludarabinem [\[45\]](#).

Ukončeno bylo také multicentrické prospektivní srovnání chlorambucilu s fludarabinem v monoterapii u nově diagnostikovaných nemocných. Tato studie proběhla ve 101 centrech a zařazeno bylo 414 nemocných. Počet léčebných odezev byl větší po fludarabinu (45,7 %) než po chlorambucilu (38,6 %) ($p = 0,07$) [\[46\]](#).

Od výsledků obou srovnávacích studií se odvíjí doporučení pro volbu fludarabinového režimu při léčbě prvního či dalšího relapsu a v iniciační léčbě při nutnosti použít lék s rychle nastupující léčebnou odezvou. Výsledky sumarizuje [tab. 6](#), 146.

Dle klinických studií má monoterapie fludarabinem vyšší míru léčebné odezvy než klasická léčba chlorambucilem nebo kombinací alkylačního cytostatika, antracyklinu a prednisonu [\[22\]](#).

Poměrně vysoký počet léčebných odezev na fludarabinové režimy byl popsán také u dalších IgM tvořících lymfoproliferativních chorob (splennický lymfom s vilózními lymfocyty, cold agglutinin disease) [\[47\]](#).

Tab. 6. Srovnání výsledků léčby fludarabinem v monoterapii vs chlorambucilem (25 mg/m² i.v. 5 dní vs chlorambucil 8 mg/m² p.o. po dobu 10 dnů v 28denních intervalech). U pacientů nad 75 let byl chlorambucil podáván v dávce 6 mg/m² p.o. Do studie bylo zařazeno celkem 414 pacientů [46].

	fludarabin	chlorambucil	p
celkový počet léčebných odezev	47,8 %	38,6 %	p = 0,07
medián bezpříznakového přežití (PFS)	36,3 měsíce	27,1 měsíce	p = 0,012
medián intervalu do relapsu	38,3 měsíce	19,9 měsíce	p = 0,001
5leté celkové přežití	69,4 %	61,8 %	p = 0,046
randomizované srovnání léčby prvního relapsu nemoci fludarabinem anebo režimem CAP (cyklofosamid, adriamycin a prednison) u 92 nemocných [45]			
	fludarabin	CAP	p
celkový počet léčebných odezev	30 %	11 %	p = 0,019
medián bezpříznakového přežití (PFS)	19 měsíců	3 měsíce	p < 0,01

Tab. 7. Výsledky léčebné kombinace purinového analogu a cyklofosfamidů

klinická studie a léčený režim	léčebný protokol	počet pacientů	léčebné odpovědi (%), případně medián délky remise v měsících
Tamburini 2005 [52]	fludarabin 30 mg/m ² + cyklofosamid 300 mg/m ² 3 dny po době, medián 4 cykly	iniciální léčba 14 pac.	12 (85 %)
		léčba relapsu 35 pac.	25 (70 %) medián remise všech 27 měsíců
Tam 2005 [53]	fludarabin 25 mg/m ² + cyklofosamid 250 mg/m ² 3 dny po době, medián 4 cykly	iniciální léčba 1 pac. léčba relapsu 8 pac.	89 %, medián remise 13 měsíců
Weber 2003 [55]	2-chlorodeoxyadenosin 1,5 mg/m ² 3 dny + cyklofosamid 40 mg/m ² 2krát denně 7 dní, medián 2 cykly	37 pac.	32 (84 %), medián remise 36 měsíců

Na otázku, zda fludarabin v monoterapii může být přínosem i pro pacienty, jejichž nemoc relabuje po 2-chlorodeoxyadenosinu, lze v literatuře nalézt jak pozitivní odpověď [48], tak i názor opačný, popisující zkříženou rezistenci na tato dvě purinová analoga [49].

Důležité je poznání, že léčba fludarabinem v monoterapii či v kombinaci může způsobit velmi pozvolna se rozvíjející léčebnou odezvu, maximální léčebná odezva (pokles koncentrace monoklonálního IgM) se může dostavit až několik měsíců po posledním cyklu léčby [50].

Fludarabin v kombinaci s alkylačním cytostatikem

Kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem přináší vyšší počet léčebných odezev než fludarabin v monoterapii. Studie z posledních let popisují u dříve neléčených osob až 85 % léčebných odezev, u relabujících nemocných a nemocných refrakterních na alkylační cytostatika je počet dosahovaných léčebných odezev o něco nižší: 55–89 % [50–55]. Výsledky větších studií uvádí tab. 7.

Z větších studií zmíníme pouze skupinu 49 nemocných (37 z nich bylo již dříve léčeno). V této skupině bylo dosaženo celkem 78 % léčebných odezev, u osob s relabující nemocí to bylo 76 %. Medián trvání remise byl 27 měsíců. Z dalších zajímavostí této studie je nutno uvést, že v průběhu sledování po léčbě se u 2 nemocných vyvinula akutní leukémie, histologická

transformace do agresivního lymfomu byla pozorována u 1 nemocného a u 2 pacientů byla po ukončení léčby diagnostikována jiná maligní choroba (karcinom prostaty a maligní melanom) [52].

Podobně i další větší studie, testující fludarabin a cyklofosamid a navíc ještě rituximab prokázaly sice dobrý počet léčebných odezev, ale nepřehlédnutelnou toxicitu.

Ve studii zveřejněné v roce 2012 léčili touto kombinací (rituximab 1. den, fludarabin 25 mg/m², cyklofosamid 250 mg/m² 2.–4. den) 43 pacientů, dosáhli sice 79 % léčebných odezev, z toho 11,6 % kompletních a 20,9 % velmi dobrých parciálních remisí. Nicméně závažná neutropenie 3. a 4. stupně dle klasifikace WHO se objevila u 45 % léčených a po ukončení léčby mělo 19 nemocných (44 %) dlouhotrvající neutropenii a 3 nemocní v průběhu dalšího sledování dospěli k diagnóze myelodysplastického syndromu (MDS) [56].

2-chlorodeoxyadenozin

2-chlorodeoxyadenozin v monoterapii

2-chlorodeoxyadenozin byl použit v malých studiích v dávce 0,1 mg/kg po 7 dní nebo 0,12 mg/kg i.v. po 5 dní, případně 0,14 mg/kg s.c. po 5 dní, tedy ve stejných dávkách jako jsou používány při léčbě vlasatobuněčné leukémie. Počet léčebných odezev se pohyboval v rozmezí 40–85 %, ale kompletní remise bylo

dosaženo výjimečně [22]. Účinnost 2-chlorodeoxyadenozinu nebyla u této diagnózy srovnána s fludarabinem formou randomizované studie [3].

2-chlorodeoxyadenosin v kombinaci s alkylačními cytostatiky

Kombinace 2-chlorodeoxyadenozinu s alkylačním cytostatikem dosahuje vyššího počtu léčebných odezev než 2-chlorodeoxyadenozin v monoterapii, podobně jako kombinace fludarabinu a cyklofosfamidu, a léčebné odezvy může být dosaženo při menším počtu léčebných cyklů. Největší skupina nemocných léčená touto kombinací (37 nemocných), dostala v rámci iniciační léčby 2 cykly 2-chlorodeoxyadenozinu s cyklofosfamidem. Výsledkem bylo 84 % léčebných odezev, medián délky léčebné odezvy byl 36 měsíců. Ale i tento excelentní výsledek léčby byl později zlepšen přidáním rituximabu [22,55].

Zhodnocení přínosu purinových analog

Purinová analoga dosahují obzvláště v kombinaci vyššího počtu léčebných odezev, než dosahovala monoterapie cyklofosfamidem či chlorambucilem. Maximální léčebné odezvy je obvykle dosaženo po 3–6 měsících, ale v 17 % případů byla maximální odezva popsána opožděně po 6 měsících a v 5 % případů po 12 měsících. Celkové 5leté přežití a bezpříznakové přežití dosahuje při této léčbě 62 % a 49 %. Hlavním nežádoucím účinkem této léčby je myelosuprese. Léčba purinovými analogy zmenšuje naděje na úspěšný sběr kmenových buněk krvetvorby pro následnou vysokodávkovanou chemoterapii. Purinová analoga dále způsobují dlouhodobý pokles T-lymfocytů ($CD4^+$ i $CD8^+$), neboli snižují efektivitu buněčné imunity a zvyšují riziko vzniku oportunních infekcí.

Purinová analoga, zvláště pokud jsou podávána s alkylačními cytostatiky, poškozují DNA a zároveň inhibují její opravy. V literatuře lze najít sporadické zprávy o vyšší incidenci transformace do high grade ne Hodgkinského lymfomu, o vzniku sekundárního myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukemie a také hodnocení těchto komplikací několika klinickými retrospektivními studiemi. Incidence transformace do ne Hodgkinského lymfomu se pohybovala mezi 4,7–8,0 % a incidence transformace do MDS/AML mezi 1,4–8,9 %, což je vyšší frekvence než při jakémkoliv jiné léčbě. Bawcock [56] popsal dokonce incidenci sekundárního myelodysplastického syndromu až u 20 % starších nemocných a podobně i další autoři [58–60]. Proto je vždy nutné pečlivě zvažovat přínos a rizika této léčby pro pacienta [61].

Rituximab

Rituximab v monoterapii

Rituximab v monoterapii je účinný nejenom u difuzního velkobuněčného lymfomu či folikulárního lymfomu a chronické B lymfocytární leukemie, ale také u nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií.

Rituximab v monoterapii (podání 1krát týdně po dobu 4 týdnů) dosahuje 30–60 % léčebných odezev. V některých studiích vychází stejná účinnost rituximabu u dříve neléčených i u pacientů s relabující nemocí, v jiných studiích měl u první skupiny lepší efekt. Léčebná odezva nastupuje relativně pomalu, časový interval do maximální léčebné odezvy od zahájení léčby obvykle výrazně přesahuje 3 měsíce. Kompletní remise jsou při monoterapii vzácné a mediány délky léčebné odezvy se pohybují mezi 7–9 měsíci u osob již dříve léčených a dosahují až mediánu 27 měsíců u osob dříve neléčených. Ale i ti pacienti, kteří nesplňují kritéria parciální remise, mají často z této léčby prospěch, neboť vlivem léčby se zlepši hodnoty krevního obrazu. Přehled těchto menších studií uvádí tab. 8.

Efekt 4 aplikací rituximabu v týdenních intervalech dokládá největší studie (69 osob). Léčebné odezvy (nejméně PR) bylo dosaženo u 52 %, přičemž podskupiny dříve neléčených a léčených se nelišily počtem léčebných odezev. Medián délky léčebné odezvy u neléčených osob byl 27 měsíců [62].

Zdvojnásobení celkové dávky rituximabu ze 4 na 8 infuzí (aplikace v 1.–4. týdnu a dále ve 12.–16. týdnu) sice dále nezvýšila počet léčebných odezev (44 %), autoři této studie však uvádějí, že se výrazně prodloužilo trvání léčebné odezvy u dříve léčených osob na 16 měsíců, což bylo déle než u nemocných, kteří dříve dostali pouze 4 dávky [63].

V další podobné studii u 26 již dříve léčených pacientů zaznamenali 48,3 % parciálních remisí a 17,2 % menších léčebných odezev po aplikaci 8 infuzí rituximabu, medián intervalu do dosažení 50% léčebné odezvy byl 7 (3–19) měsíců. Medián intervalu do dosažení maximální léčebné odezvy byl 17 měsíců (3–32). Při mediánu sledování 29 měsíců došlo k progresi pouze u 2 pacientů [64].

Uvedené studie potvrzují efekt rituximabu u této choroby, odchylky v počtu léčebných odezev i jejich trvání souvisí s menším počtem osob v jednotlivých studiích a s výběrem nemocných.

Tab. 8. Účinnost 4 aplikací rituximabu v týdenních intervalech u Waldenströmovy makroglobulinémie

	Počet pacientů	parciální remise	trvání léčebné odpovědi
Byrd 1999 [68]	7	3 (43 %)	6,6+
Treon 2001 [69]	30	8 (27 %)	8
Weber 1999 [70]	8	6 (75 %)	9,0
Foran 2000 [71]	7	2 (29 %)	neudáno
Gerz 2004 [62]	69	36 (52 %)	27+
Dimopoulos 2002 [63]	52	23 (44 %)	16+
celkem	194	69 (36 %)	

Tab. 9. Srovnání výsledků léčby pomocí chemoterapie bez a s rituximabem prokazují, že přidání rituximabu ke klasické chemoterapii je pro pacienty s Waldenströmovou makroglobulinémií přínosem

výsledky randomizované studie srovnávající chemoterapii R-CHOP a CHOP [72]			
	R-CHOP 34	CHOP 30	P
celkový počet léčebných odezev (OR)	32 (94 %)	20 (67 %)	p = 0,0085
kompletní remise (CR)	3 (9 %)	2 (7 %)	p = 1
čas do recidivy nemoci (TTF)	63 měsíců	22 měsíců	p = 0,0033
celkem	194	69 (36 %)	

CHOP adriamycin, cyklofosamid, vinkristin a prednison R-CHOP rituximab + CHOP

Překvapivým jevem při monoterapii rituximabem byl dočasný vzestup koncentrace monoklonálního IgM a zvýšení viskozity po léčbě (tzv. IgM flare). Pod výchozí hodnotu se monoklonální IgM dostal ve většině případů do 4 měsíců. Předpokládá se, že apoptóza patologických buněk, navozená léčbou, uvolní monoklonální IgM do oběhu. Léčebné odezvy byly méně časté ve skupině nemocných s tímto vzestupem (28 %) než ve skupině nemocných bez vzestupu (80 %). Tento jev nebyl pozorován při aplikaci rituximabu spolu s chemoterapií [65]. Rituximab v monoterapii tedy nemá vyšší počet léčebných odezev než klasická chemoterapie. Proto se používá dominantně v kombinacích s chemoterapií, v monoterapii se podává při autoimunitních komplikacích (hemolytická anémie, nemoc chladových aglutininů, případně monoklonálním IgM vyvolaná neuropatie).

Prediktivní faktory účinnosti rituximabu

U pacientů s vysokou koncentrací monoklonálního IgM (> 40 g/l) byl zjištěn snížený počet léčebných odezev po aplikaci rituximabu (17 %), který se dále zmenšoval na 14 % při současně nízké hodnotě albuminu < 35 g/l. To znamená, že pacienti s hodnotou monoklonálního IgM pod 40 g/l a normálními hodnotami albuminu jsou optimálními kandidáty pro léčbu rituximabem [66].

Treon v roce 2005 pozoroval léčebnou odezvu u 75 % pacientů s koncentrací monoklonálního IgM pod 60 g/l a pouze u 20 % s hodnotou M IgM nad touto hranicí [64], zatímco Gerz v roce 2004 uvedl, že koncentrace monoklonálního IgM stejně jako koncentrace hemoglobinu před léčbou neměla signifikantní vliv na léčebnou odezvu [62]. Dále byl objeven vliv polymorfismu FCγ IIIA (CD16) receptoru, který moduluje vazbu IgG1 a protilátkami mediovanou cytotoxicitu [67].

Rituximab v kombinaci s alkylačními cytostatiky a antracykliny

Vzhledem k tomu, že rituximab je u této nemoci aktivní a přitom nemyelosupresivní lék, je vhodné jej kombinovat s chemoterapií. Podobně jako u jiných maligních lymfomů, i zde se projevil aditivní efekt rituximabu a výrazně se zvýšil počet léčebných odezev. Kombinovaná léčba protilátkou antiCD20 spolu s cytostatiky dosahuje podstatně vyššího počtu léčebných odezev a také nezanedbatelný počet kompletních remisí.

CHOP je již léta používán pro léčbu vysoce i nízce agresivních lymfomů, a protože Waldenströmová makroglobulinémie (lymfoplazmocytární lymfom) je řazena do skupiny nízce agresivních lymfomů, je pochopitelné, že pacienti s touto chorobou byli léčeni chemoterapií CHOP, případně R-CHOP. Největší studie randomizovala celkem 69 pacientů do skupiny léčené režimy CHOP vs R-CHOP. Hodnotitelných bylo 64 pacientů. Pacienti léčení režimem R-CHOP měli signifikantně vyšší počet léčebných odezev a podstatně delší remisi než ve skupině bez rituximabu. V obou dvou skupinách nebylo signifikantního rozdílu v počtu nežádoucích účinků [72]. Výsledky této studie shrnuje tab. 9.

Přínos přidání rituximabu k chemoterapii založené na alkylačním cytostatiku, případně dalších cytostatikách u lymfoplazmocytárního lymfomu potvrdily i další studie (tab. 10).

Otázka je, zda to musí být kompletní chemoterapie R-CHOP nebo zda by mohla intenzita podávané chemoterapie být o něco nižší při kombinaci s rituximabem.

Tuto otázku řešila pouze jedna studie, která srovnávala R-CHOP (23 pacientů, 96 % léčebných odezev a 17 % CR) s CVP-R (16 pacientů, 88 % léčebných odezev, z toho 12 % kompletních remisí) a CP-R (19 pacientů, 95 % léčebných odezev, 0 % CR). Autoři uvádějí, že sice u R-CHOP byl nejvyšší počet kompletních remisí, ale že efektivita dalších dvou kombinací s rituximabem je jen nepatrně nižší než u R-CHOP, zatímco o toxicitě se vyjádřili, že je výrazně nižší [75].

Trojkombinace cyklofosfamid, dexametazonu a rituximabu dosáhla léčebné odezvy u 83 % léčených a 2leté přežití bez progresu bylo 67 % [73].

Na základě uvedených výsledků považují němečtí autoři pro svoje pacienty za optimální R-CHOP, zatím na Mayo Clinic v roce 2013 podávají jako základní nestudiovou léčbu kombinaci rituximabu, cyklofosfamid a dexametazonu [73,76].

Léčba DRC (dexametazon + rituximab + cyklofosamid) je používána jako standardní léčba ve srovnávacích studiích European Myeloma Group.

Rituximab v kombinaci s purinovými analogy

Také účinek purinových analogů lze dále prohloubit a prodloužit přidáním rituximabu, jak shrnuje tab. 11. Kombinace rituximabu, purinového analogu a alkylačního

Tab. 10. Výsledky nerandomizovaných studií hodnotících podání rituximabu spolu s alkylačním cytostatikem

autor	léčba	počet pacientů	léčebná odezva	trvání léčebné odezvy (měsíce)
Dimopoulos 2007 [73]	dexametazon 20 mg i.v. 1. den + rituximab 375 mg/m ² i.v. 1. den + cyklofosfamid 100 mg/m ² p.o. 2krát denně 1.–5. den (celková dávka p.o. 1 000 mg/m ²), interval mezi cykly 21 dní, celkem 6krát	72 pac. první linie léčby	RR = 59 (83 %) CR = 5 (7 %) PR = 48 (67 %) MR = 6 (9 %)	2letá remise 80 %
Treon 2005 [74]	CHOP+ rituximab	13 léčba relapsu	9,0	

Tab. 11. Léčba Waldenströmovy makroglobulinémie kombinací rituximabu a purinových analog

studie	léčba	počet pacientů	léčebná odezva (CR + PR)	trvání léčebné odezvy
Weber 2003 [77]	rituximab 375 mg/m ² 1. den + 2-chlorodeoxyadenozin 1,5 mg/m ² /den i.v. 3 dny, cyklofosfamid 40 mg/m ² 2krát denně 7 dní p.o., 2 cykly	17 pac. dříve neléčení	RR = 94 % z toho CR = 18 %	medián sledování 21 relaps 0
Treon 2002 [78]	rituximab 375 mg/m ² 1. den + fludarabin 30 mg/m ² i.v. 5 dní, 4 cykly	43 pac. z toho 32 iniciační léčba a 11 léčba relapsu	RR = 81,4 % z toho PR = 74,4 %, CR = 7 %	medián sledování 17 měsíců, 34 z 39 pacientů v remisi
Tam 2005, 2006 [79]	rituximab 375 mg/m ² 1. den, fludarabin 25 mg/m ² i.v. 3 dny + cyklofosfamid 250 mg/m ² i.v. 3 dny, medián 4 cykly	5 pac. léčba relapsu	80 %	30+
Tedeschi 2007 [80]	rituximab 375 mg/m ² 1. den, fludarabin 25 mg/m ² i.v. 3 dny + cyklofosfamid 250 mg/m ² i.v. 3 dny, podáno 3–6 cyklů	14 léčba relapsu	86 % PR	neudáno
Vargafting 2007 [81]	rituximab 375 mg/m ² 1. den, fludarabin 40 mg/m ² p.o. 3 dny + cyklofosfamid 250 mg/m ² p.o. 3 dny, medián aplikací 4 cykly	20 pac. léčba relapsu	16 (80 %) PR 2 (10 %) MR	neudáno
Thomas 2007 [82]	rituximab 375 mg/m ² 1. den + 2-chlorodeoxyadenozin 1,5 mg/m ² /den i.v. 3 dny, cyklofosfamid 40 mg/m ² 2krát denně 7 dní p.o., 2 cykly v 6týdenních intervalech	47 pac. iniciační léčba	94 % PR + CR, CR 17 %	pacienti léčení trojkombinací s rituximabem měli delší remisi 58,6 měsíce než pacienti léčení uvedenou kombinací cytostatik bez rituximabu (25,6 měsíce)
Laslo 2007 [83]	rituximab 375 mg/m ² 1. den + 2-chlorodeoxyadenozin 0,1 mg/kg s.c. 5 dní, 4 cykly	21 pac., u 16 jako iniciační léčba	CR + PR 11 (50 %) 3 CR	neudáno

cytostatika, která se používá jako standardní iniciační léčba u CLL, dosahuje u Waldenströmovy makroglobulinémie také úctyhodného počtu léčebných odezev, jak popisují četné studie (tab. 11). Nicméně, jak bylo v odstavci o fludarabinu uvedeno, tato léčba je spojena s poměrně vysokým výskytem MDS. Proto na rozdíl od B-CLL, při níž je kombinace s fludarabinem a rituximabem používána jako standardní iniciační léčba, u Waldenströmovy makroglobulinémie jsou purinová analoga doporučována pro léčbu relapsu nemoci.

Udržovací léčba rituximabem

V retrospektivní studii 86 z 248 pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií, kterým byl podáván rituximab v rámci udržovací léčby (medián 8 podání) v průběhu 2 let po ukončené indukční léčbě, mělo delší interval bez progresu nemoci (56 vs 29 měsíců) a medián celkového přežití nebyl ještě ve skupině s udržovací léčbou dosažen. Ve skupině bez udržovací léčby již dosažen byl a činil 116 měsíců [84]. Udržovací

léčba rituximabem má podobný přínos jako u jiných CD20 nížce agresivních malignit. Zatím však u Waldenströmovy makroglobulinémie není hrazená.

Další léčebné alternativy Talidomid

Talidomid našel uplatnění u více hematologických chorob, standardně je v ČR používán u mnohočetného myelomu. Aktivita talidomidu byla také prokázána v monoterapii u Waldenströmovy makroglobulinémie, ale léčebná odezva byla dosažena jen u 25 % léčených. Talidomid v monoterapii je jen mírně účinný [85]. Proto, pokud je používán, tak vždy v kombinaci.

Nemyelosupresivní alternativou léčby je současná aplikace talidomidu s rituximabem, z 25 zařazených nemocných bylo vyhodnoceno 23. Z nich dosáhlo 12 parciální remise a 1 nemocný kompletní remise [86].

Efekt kombinované léčby talidomidem v kombinaci s rituximabem popisují i další 2 studie [87,88]. Pozitivem této léčby je, že není myelosupresivní. Častá

přítomnost určité formy neuropatie u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií však činí tyto pacienty velmi vnímavé na neurotoxické nežádoucí účinky talidomidu. Pro pacienty v cytopenii je to však možná léčebná strategie.

Lenalidomid

Lenalidomid je standardním lékem pro mnohočetný myelom. Do roku 2013 pouze jedna práce popisuje výsledky léčby lenalidomidem v kombinaci s rituximabem. Autoři popsali signifikantní pokles koncentrace hemoglobinu v souvislosti s podáváním lenalidomidu, a to při snížení dávky lenalidomidu. Celkový počet všech léčebných odezev dosáhl jen 50 % [89]. Lenalidomid, ač velmi užitečný pro léčbu jiných chorob, je při léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie jen mírně účinný a jeho podání bývá spojeno s další anemizací.

Alemtuzumab

Expresí antigenu CD52 byla prokázána na všech lymfoidních buňkách Waldenströmovy makroglobulinémie, CD52 chybí pouze na plazmocytch náležících k patologickému klonu. Důležité bylo také zjištění, že mastocyty kostní dřeně, jejichž počet je v případech Waldenströmovy makroglobulinémie zvýšen, exprimují také antigen CD52 a jsou tedy zasažitelné alemtuzumabem. I to je přínosné, protože mastocyty mají pomocnou roli při růstu buněk lymfoplazmocytárního lymfomu [90,91].

Tato skutečnost vedla k aplikaci alemtuzumabu pacientům s Waldenströmovou makroglobulinémií. V malém souboru 5 pacientů, tvořících pilotní studii, bylo prokázáno, že alemtuzumab eradikoval patologický klon u 4 z nich [92]. Následující studie obsahovala již 27 hodnotitelných, většinou již dříve léčených nemocných. Alemtuzumab byl podáván v klasickém dávkování a bylo dosaženo 1 CR (4 %), 9 PR (37 %) a 11 MR (41 %) [93]. Uvedená léčba je spojena s četnými infekčními komplikacemi a zatím nepředstavuje běžně používaný postup.

Bortezomib

Bortezomib v monoterapii relabující či rezistentní choroby

Celkem 3 klinické studie testovaly účinek bortezomibu v monoterapii u pacientů s recidivující či rezistentní chorobou. V této indikaci navodil 60–85 % celkových léčebných odezev včetně MR a 41–60 % parciálních remisí. Pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byl velmi rychlý, v prvních 2 cyklech poklesl o více než 25 % výchozí koncentrace [94–97]. V monoterapii dosahuje bortezomib nejvyššího počtu léčebných odezev z léků dostupných v roce 2013.

Bortezomib v kombinované léčbě relabující či rezistentní choroby

Poté, co byla prokázána účinnost bortezomibu v monoterapii, začaly klinické studie ověřující jeho účinek

v kombinované léčbě u pacientů s rezistentní či refrakterní nemocí. V klinické studii s 37 pacienty byl bortezomib podáván 1krát týdně v dávce 1,6 mg/m² a rituximab 1krát měsíčně. Počet celkových léčebných odezev včetně MR dosahoval 81 %, parciálních 46 % a 5 % kompletních remisí. Medián intervalu do progresu činil 16,4 měsíce [98].

Bortezomib v iniciační léčbě

Po prokázání účinnosti bortezomibu v druhé linii léčby byly zahájeny klinické studie, v rámci nichž byl bortezomib použit pro léčbu dříve neléčených pacientů. V rámci kanadské studie bylo celkem 12 pacientů léčeno bortezomibem v monoterapii. Z nich celkem 25 % se dostalo nejméně do parciální remise [96,97].

Pro další zvýšení účinnosti léčby použil Treon se spolupracovníky u 23 pacientů kombinovanou léčbu bortezomibem, rituximabem a dexametazonem. Léčebné odezvy nastupovaly po této léčbě velmi rychle, medián intervalu do poklesu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu o více než o 25 % činil 1,4 měsíce. Celkový počet léčebných odezev včetně MR byl 96 % a parciální remise či lepší léčebné odezvy dosáhlo 83 % pacientů, kompletní remise či téměř kompletní remise (near CR) byla zjištěna u 22 %. Po 2 letech zůstávalo 18 z 23 pacientů stále v remisi [99,100].

Vzhledem k tomu, že dle klinických zkušeností je podávání bortezomibu jen 1krát týdně spojeno s menší neurotoxicitou, ale se stejnou účinností, skupina European Myeloma Network zorganizovala klinickou studii testující bortezomib, dexametazon a rituximab (BDR) u dříve neléčených nemocných (60 pacientů). Léčba byla zahájena bortezomibem v monoterapii s cílem zabránit případnému tzv. IgM flare (bortezomib 1,3 mg/m² i.v. den 1., 4., 8. a 11. ve 21denním cyklu a v dalším cyklu byl podáván bortezomib 1,6 mg/m² den 1., 8., 15. a 22. v 35denním cyklu). Ve 2.–5. cyklu byl podáván nitrožilně dexametazon (40 mg) vždy s aplikací bortezomibu a dále rituximab (375 mg/m², celkem 8 infuzí rituximabu).

Uvedeným postupem bylo léčeno 59 pacientů. Na léčbu pozitivně reagovalo celkem 85 % (3 % CR, 7 % VGPR, 58 % PR, 17 % MR). Medián intervalu bez progresu (PFS) byl 42 měsíců, 3leté trvání léčebné odpovědi dosáhlo 70 % a celkové 3leté přežití 81 % léčených. Léčba kombinací bortezomibu, dexametazonu a rituximabu se vyznačuje velmi rychlým nástupem léčebné odezvy, dobrou tolerancí, léčba není myelotoxická a dosahuje vysokého počtu dlouhodobých léčebných odezev. Bortezomib v monoterapii je velmi účinný pro nemocné s hyperviskozitou, protože rychle redukuje koncentraci monoklonálního imunoglobulinu [101,102].

Informace o nižší neurotoxicitě při stejné účinnosti při podávání bortezomibu 1krát týdně byla základem i další studie, která prověřovala účinnost bortezomibu v dávce 1,6 mg/m² podávanou 1krát týdně (den 1., 8. a 15.) v 28denních cyklech, celkem 6 cyklů. V 1. a ve 4. cyklu (měsíci) aplikovali rituximab 375 mg/m² i.v. 1krát týdně.

Tab. 12. Výsledky léčby Waldenströmovy makroglobulinémie bortezomibem

autor	neléčení/již dříve léčení	léčebné schéma	počet léčebných cyklů	udržovací léčba	léčebné odpovědi	délka bezpříznakového přežití
Dimopoulos 2005 [94]	0/10	bortezomib 1,3 mg/m ² den 1., 4., 8., a 11.	4	ne	alespoň PR 60 %	> 11 měsíců
Treon 2007 [95]	1/26	bortezomib 1,3 mg/m ² den 1., 4., 8., a 11.	6	ne	alespoň MR 85 % alespoň PR 48 %	8 měsíců
Chen 2007 [96]	12/15	bortezomib 1,3 mg/m ² den 1., 4., 8., a 11.	6	ne	alespoň MR 78 % alespoň PR 44 %	16,3 měsíce
Ghobrial 2010 [98]	0/37	bortezomib 1,6 mg/m ² den 1., 8. a 15. + rituximab	6	ne	alespoň MR 81 % alespoň PR 46 % CR a nCR 5 %	15,6 měsíců
Ghobrial 2010 [102]	26/0	bortezomib 1,6 mg/m ² den 1., 8. a 15. + rituximab	6	ne	alespoň MR 88 % alespoň PR 58 % CR a nCR 8 %	1 rok bez příznaků 79 % pacientů
Treon 2009 [99]	23/0	bortezomib 1,3 mg/m ² den 1., 4., 8. a 11. + rituximab + dexametazon	4	ano	alespoň MR 96 % alespoň PR 48 % CR a nCR 22 %	> 30 měsíců
Dimopoulos 2010 [100,101]	60/0	bortezomib 1,3 mg/m ² den 1., 4., 8., 11. v prvním cyklu a pak 1,6 mg/m ² den 1., 8., 15. a 22. + rituximab + dexametazon	5	ne	alespoň MR 80 % alespoň PR 61 % CR 4 %	neuvedeno

Celkem u 26 dříve neléčených pacientů dosáhli 88 % celkových léčebných odezev včetně MR, 58 % parciálních remisí a 8 % nCR nebo CR. Celkem 79 % léčených bylo déle než 1 rok od ukončení léčby bez známky recidivy nemoci [103].

Účinnost bortezomibu v této indikaci potvrzují i další publikované zkušenosti [104–107], nejdůležitější klinické studie uvádí tab. 12.

Na základě těchto klinických studií fáze II uvádějí mezinárodní doporučení bortezomib jako lék vhodný pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie [3,108,109]. Jeho nevýhodou jsou jeho neurotoxické účinky [110].

Bortezomib však není v případě Waldenströmovy makroglobulinémie hrazen zdravotními pojišťovnami, protože neproběhly nákladné registrační studie, jejichž výsledkem by měla být registrace a domluva úhrady bortezomibu i pro pacienty s Waldenströmovou makroglobulinémií, kterých je však pouze 3–3,8/milion obyvatel. Zatím je bortezomib plně hrazen pouze u mnohočetného myelomu.

V případech, kdy byli pacienti léčeni rituximabem, jsou někdy patologie popisovány změny v kostní dřeni, vymizení lymfoidní komponenty a přetrvávání klonální plazmocelulární komponenty, takže histologický náález mikroskopiky odpovídá plazmocytomu [111]. V případě histologicky popsané transformace Waldenströmovy makroglobulinémie do mnohočetného myelomu typu IgM je možné podat bortezomib.

Bendamustin

Vzhledem k tomu, že fludarabin má svá rizika, je žádoucí najít do kombinace k rituximabu další lék, který by měl dobrý efekt a menší toxicitu než fludarabin.

V posledních letech se u níže agresivních lymfoproliferací a u mnohočetného myelomu osvědčil lék bendamustin, který přináší lepší výsledky než klasická alkylační cytostatika a jeho akutní i pozdní toxicita je akceptovatelná [112].

Bendamustin byl srovnáván v rámci klinické studie fáze III s chlorambucilem u pacientů s chronickou B lymfocytární leukémií (B-CLL). Skupina s bendamustinem dosáhla kompletní remise ve 21 %, zatímco skupina s chlorambucilem jen v 10,8 %. Medián bezpříznakového intervalu byl v bendamustinové skupině 21,2 měsíce, zatímco v chlorambucilové jen 8,8 měsíců; $p < 0,0001$; a interval do další léčby činil 31,7 vs 10,1 měsíců [113]. Těmito daty jen ilustrujeme, že pro pacienty s B-CLL je bendamustin podstatně výhodnější než chlorambucil.

Také u mnohočetného myelomu byly výsledky léčby bendamustinem lepší z hlediska počtu léčebných odezev než po melfalanu a byl vyšší počet kompletních remisí: 32 % ve skupině léčené bendamustinem a 13 % ve skupině léčené melfalanem [114].

Vzhledem k tomu, že Waldenströmová makroglobulinémie (lymfoplazmocytní lymfom) je nemoc velmi podobná B-CLL a myelomu, lze usuzovat, že bendamustin bude mít u této nemoci podobné výsledky při srovnání se staršími alkylačními cytostatiky.

K dispozici je popis souboru 30 nemocných s refrakterní či relabující Waldenströmovou makroglobulinémií, kteří byli léčeni bendamustinem v kombinaci s rituximabem (90 mg/m² i.v. den 1. a 2.) a rituximabem (375 mg/m² i.v. 1. nebo 2. den cyklu). Celkový počet léčebných odezev byl 83,3 %, z toho 5 pacientů dosáhlo velmi dobré parciální remise a 20 parciální remise [115].

V roce 2013 je k dispozici jen jedna studie srovnávající léčbu R-CHOP vs R-bendamustin. Celkem 22 pacientů bylo léčeno bendamustinem a rituximabem a 19 bylo léčeno chemoterapií R-CHOP. Obě skupiny měly stejný počet léčebných odezev (95 %). Medián bezpříznakového přežití byl signifikantně delší ve skupině léčebné bendamustinem, ve skupině léčebné R-CHOP byl 36 měsíců, zatímco v bendamustinové skupině nebyl ještě v době hodnocení dosažen ($p < 0,0001$). V době analýzy došlo k relapsu u 4 pacientů (18 %) v bendamustinové skupině a k 11 (58 %) ve skupině léčené R-CHOP, přičemž v bendamustinové skupině bylo méně nežádoucích účinků [116].

Uvedené studie signalizují, že bendamustin v monoterapii dosahuje lepších výsledků než standardně používaná alkylační cytostatika nejen u chronické B lymfocytární leukemie a mnohočetného myelomu, ale zřejmě také u Waldenströmovy makroglobulinémie. Z uvedených publikací vyplývá, že kombinace bendamustinu s rituximabem dosahuje vysokého počtu léčebných odezev ve skupině s relabující či refrakterní Waldenströmovou chorobou, ale i u dalších IgM gamapatií. Bendamustin byl použit u pacienta s nemocí chladových aglutininů, u něhož nebyla účinná předchozí léčba. Bendamustin byl podán v dávce 70 mg/m²/den 2 dny po sobě v 4týdenních intervalech. V dalším cyklu již bylo použito dávky 90 mg/m²/den. Rituximab byl podáván ve standardních dávkách 375 mg/m² 1krát měsíčně vždy při aplikaci bendamustinu. Léčená odezva byla již zřetelná po 1. cyklu, kdy se výrazně zvýšila koncentrace hemoglobinu a pacient přestal být závislý na transfuzích [117].

Splenektomie

Indikace splenektomie je podobná jako u CLL – velká splenomegalie vyvolávající nepříjemné klinické příznaky. Tato situace není u Waldenströmovy makroglobulinémie častá, v literatuře je v těchto případech popsáno zlepšení [118].

Vysokodávkovaná chemoterapie

Informace o vysokodávkované chemoterapii lze čerpat z četných malých studií a pak z několika větších analýz. Použity byly jak režimy používané pro folikulární lymfomy, tak režimy používané pro mnohočetný myelom. Některé předtransplantační režimy zahrnovaly i celotělové ozáření.

Vysokodávkovaná chemoterapie má potenciál navodit u 45–65 % 5leté bezpříznakové přežití. Allogenní transplantace přináší ještě případný benefit tzv. graft vs lymfoma efektu. Místo vysokodávkované chemoterapie s autologní či alogenní transplantací není přesně definováno. Dle prognostického skórovacího systému lze vytipovat skupinu nemocných s nepříznivou prognózou. V této skupině je na zvážení návrh podávání vysokodávkované chemoterapie jako součást iniciální léčby.

Standardní místo má vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů mladších 65 let bez závažných komorbidit

v případě časného relapsu (do 2 let) Waldenströmovy makroglobulinémie od ukončení iniciální léčby [119–125].

Léčba hyperviskozity a další indikace plazmaferézy

Plazmaferéza je indikována u pacientů s klinicky závažnými příznaky hyperviskozity, samotná fyzikální hodnota naměřené viskozity není indikací pro plazmaferézu.

Výměna 1–1,5 plazmatického objemu sníží viskozitu asi o 60–75 %. U pacientů s klinicky závažnými projevy hyperviskozity se proto doporučuje provést 1–2 plazmaferézy [125,126].

Opakované plazmaferézy s cílem udržet viskozitu v přijatelných hodnotách jsou doporučovány jednak pro nemocné, jejichž nemoc je rezistentní na medikamentózní léčbu, a také pro nemocné, kteří nejsou schopni podstoupit účinnou medikamentózní léčbu. Efekt plazmaferézy nastupuje rychle a trvá 4–6 týdnů [125–131].

Dle omezených zkušeností je plazmaferéza také alternativou u nemocí způsobených monoklonálním imunoglobulinem (IgM related disorders), jako je závažná neuropatie či symptomatická kryoglobulinémie. Může být iniciálním krokem před podáním cytoredukční léčby, která utlumí aktivitu nemoci.

Závěry pro praxi

Léčba první linie

Při volbě iniciální léčby je vždy nutné zvážit, zda by v případě nedostatečné léčebné odezvy nebo časného relapsu připadal v úvahu sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací. Pokud ano, nepodáváme v rámci první linie léčby léky, které by negativně ovlivnily sběr hemopoetických kmenových buněk, tedy purinová analoga. A také dlouhodobě nepodáváme alkylační cytostatika.

Dále je nutné zohlednit míru stávající cytopenie (neutropenie, trombocytopenie). Pokud je při zahájení léčby přítomna cytopenie (jsou sníženy počty neutrofilů či trombocytů), nepodáváme léčbu, která je výrazně myelotoxická a která dlouhodobě prohloubí současnou cytopenii.

Pokud je přítomna symptomatická hyperviskozita, zahájíme léčbu plazmaferézou.

Za vhodnou iniciální léčbu považují všechna mezinárodní doporučení kombinaci rituximabu + cytostatikem anebo kombinaci cytostatik + kortikoidy ve vyšší dávce.

Pro pacienty s výraznou aktivitou nemoci, bez závažné cytopenie, je vhodné schéma R-CHOP. S prohlubováním cytopenie je možno ubírat intenzity cytostatické léčby a podat chemoterapii R-COP, případně kombinaci DRC (dexametazon, rituximab a cyklofosfamid). Trojkombinace DRC je používána kooperativní skupinou European Myeloma Network ve standardním rameni ve srovnávacích studiích testujících nové léčebné postupy. Ale i v USA na Mayo Clinic používají v roce 2013 kombinaci DRC jako standardní léčebný

postup mimo klinické studie. Proto lze tuto kombinaci doporučit i pro použití v ČR.

U starších pacientů je možné použít chlorambucil v kombinaci s rituximabem.

Rituximab je doporučován jako součást všech možných léčebných kombinací používaných pro primární terapii i pro léčbu relapsu [3,73,76,132–134].

V české modifikaci DRC je třeba nahradit perorální cyklofosfamid, který byl použit v původním Dimopoulově schématu [73], nitrožilní formou cyklofosfamid, protože perorální cyklofosfamid není dostupný bez vysokých finančních nákladů pro pacienta.

Při závažné cytopenii je vhodné podat rituximab s dexametazonem anebo i s talidomidem, případně podat jen rituximab v monoterapii.

Purinová analoga se dnes rezervují spíše pro kombinace v rámci léčby druhé linie, lze je však podat i v rámci léčby první linie [72,75].

Léčba druhé a další linie

Pro rozhodování, jak léčit relaps nemoci, je vždy zásadní délka trvání léčebné odezvy. Pokud léčebná odezva trvala alespoň 2 roky, lze použít stejný léčebný postup, jako byl použit v iniciální léčbě.

V případě recidivy nemoci v kratším intervalu než 2 roky od ukončení předchozí léčby je na zvážení použití vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorné tkáně, pokud tento postup připadá u pacienta v úvahu vzhledem k věku a komorbiditám.

Pokud vysokodávkovaná chemoterapie není vhodná, je nutné zvolit jiný léčebný režim – kombinaci léků, které mají prokázanou účinnost při léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie a které nebyly použity v rámci léčby první linie (purinová analoga + rituximab + případně ještě alkylační cytostatikum), nebo režimy obsahující bortezomib v kombinaci s rituximabem, případně bendamustin v kombinaci s dalšími účinnými léky.

Léčebné postupy používané v rámci druhé linie nebyly srovnávány v rámci randomizovaných klinických studií, a proto volba léčebného postupu záleží na rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Schematicky současné léčebné postupy zobrazuje schéma 1 a 2.

Vzhledem k nízké incidenci Waldenströmovy makroglobulinémie zůstává problémem vysoká finanční náročnost registračních studií pro nové léky.

Podávání a úhrada rituximabu, bortezomibu, talidomidu a bendamustinu je možná pouze s povolením revizních lékařů zdravotních pojišťoven, kteří svým pozitivním rozhodnutím mohou odstranit neetickou diskriminaci, kterou trpí nemocní s chorobami s ekonomicky nezajímavou incidencí. Standardně jsou v ČR pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie hrazena klasická cytostatika, kortikoidy a fludarabin. O vše ostatní je nutné v roce 2013 žádat revizní lékaře zdravotních pojišťoven.

Schéma 1. Schéma iniciální léčby Waldenströmovy makroglobulinémie (WM)

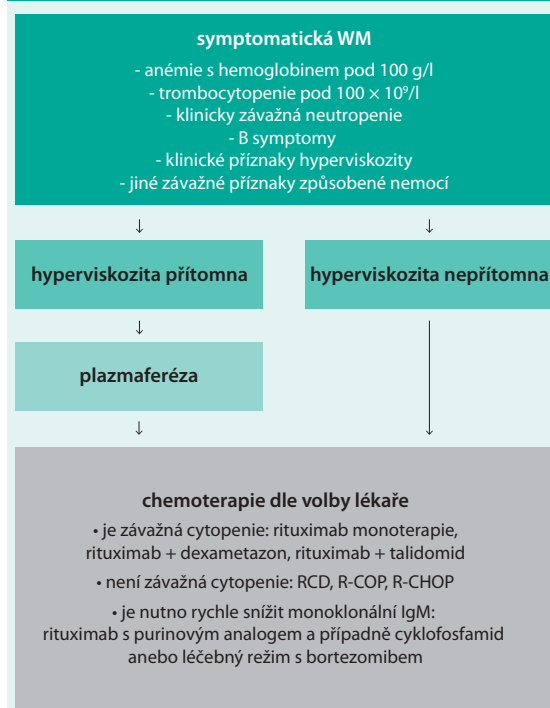


Schéma 2. Schéma léčby relapsu Waldenströmovy makroglobulinémie



Tato práce je podpořena granty IGA MZ ČR NT12215, NT12130 a NT13190 a grantem MUNI/A/0723/2012, a dále NT 12215–4/2011 a NT 13190–3/2012. Souvisí také s aktivitou MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

- Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia – a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944; 117 (3–4): 216–247.
- Wang H, Chen Y, Li F et al. Temporal and geografic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* 2012; 118(15): 3793–3800.
- Vos JM, Minnema MC, Wijermans PW et al. Guidelines for diagnosis, treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. *Neth J Med* 2013; 71(2): 54–62.
- Ciccarelli BT, Patterson CJ, Hunter ZR et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(1): 160–163.
- Treon SP, Tripsas CK, Ciccarelli BT et al. Patients with Waldenström macroglobulinemia commonly present with iron deficiency and those with severely depressed transferrin saturation levels show response to parenteral iron administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(2): 241–243.
- Hivert B, Caron C, Petit S et al. Clinical and prognostic implications of low level of von Willebrand factor in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2012; 120(16): 3214–3221.
- Adam Z, Šmardová J, Ščudla V. Waldenströmová makroglobulinémie – klinické projevy, diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. *Vnitr Lek* 2007; 53 (12): 1325–1337.
- Pujani M, Kushwaha S, Sethi N et al. Waldenström's macroglobulinemia presenting with lytic bone lesions: a rare presentation. *Blood Res* 2013; 48(3): 230–233.
- Ševčíková S, Novák L, Kubiczková L et al. Molekulární základy Waldenströmovy makroglobulinémie. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 413–420.
- Pochop P, Hochová I. Retinopatie jako komplikace Waldenströmovy makroglobulinémie. *Cesk Slov Oftalmol* 2003; 59(1): 23–27.
- Churý Z, Drbal J, Jedlicková H et al. Erythema exsudativum multiforme s makroglobulinémií. *Vnitr Lek* 1999; 45(9): 552–554.
- Tichý M, Hrnčír Z, Matěja F et al. Paraprotein IgM N-K s vlastnostmi kryoglobulinu. *Čas Lék Česk* 1971; 110(33): 761–765.
- Hrnčír Z, Matěja F. Revmatoidní faktor u mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinémie. *Čas Lék Česk* 1966; 105(13): 351–354.
- Rencová E, Malý J, Bláha M et al. Dynamika změn retiny v průběhu léčby Waldenströmovy makroglobulinémie. *Česk Oftalmol* 1993; 49(1): 3–7.
- Špička I, Cieslar P, Dyr JE et al. Hemostáza u monoklonálních gamopatií. *Sb Lek* 1991; 93(9–10): 277–286.
- Ščudla V, Minařík J, Pika T. Light chain deposition disease. *Vnitr Lek* 2012; 58(1): 38–43.
- Ščudla V, Herman M, Minařík J et al. Přínos celotělové MR pro diagnostiku monoklonálních gamopatií nejasného významu a mnohočetného myelomu. *Vnitr Lek* 2011; 57(1): 52–60.
- Mysliveček M, Bačovský J, Ščudla V et al. ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie u pacientů s mnohočetným myelomem a monoklonální gamopatií nejistého významu. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 325–331.
- Adam Z, Pejchalová A, Chlupová G et al. Nemoc chladových aglutininů neregující na léčbu glukokortikoidy a na léčbu rituximabem. Jaký postup zvolit pro třetí linii léčby? Popis případu a přehled literatury. *Vnitr Lek* 2013; 59(9): 828–840.
- Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. Výsledky léčby a změny v prognóze pacientů s mnohočetným myelomem ve střední a severní Moravě v posledních 40 letech. *Vnitr Lek* 2002; 48(8): 707–717.
- Ščudla V. Anémie chronických chorob, standardní postupy při diagnostice a léčbě. Doporučení Hematologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. *Vnitr Lek* 2002; 48(5): 422–426.
- Adam Z, Ščudla V, Krejčí M et al. Léčba Waldenströmovy makroglobulinémie a léčba nemocí způsobených monoklonálním gamaglobulinem. *Vnitr Lek* 2008; 54(1): 68–83.
- Banwait R, O'Regan K, Campigotto F et al. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2011; 86(7): 567–572.
- Tripsas CK, Patterson CJ, Uljon SN et al. Comparative response assessment by serum immunoglobulin M M-protein and total serum immunoglobulin M after treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(2): 250–252.
- Salviani C, Guido G, Serriello I et al. Renal involvement in Waldenström's macroglobulinemia: case report and review of literature. *Ren Fail.* 2014;36(1):114–8.
- Gnemmi V, Leleu X, Provot F et al. Cast nephropathy and light-chain deposition disease in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(3): 487–491.
- Ramachandran R, Rath M, Malhotra P. Light chain cast nephropathy in Waldenström's macroglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(4): 1687–1688.
- Feringa HH, Ardestani A, Gnanaraj J. Distal renal tubular acidosis in lymphoplasmacytic lymphoma Waldenström's macroglobulinemia: a case report. *Cases J* 2009; 2: 7198.
- Castro H, Valenzuela R, Ruiz P et al. Nephrotic syndrome and kidney failure due to immunocomplex-mediated renal damage in a patient with Waldenström's Macroglobulinemia: a case report. *Cases J* 2008; 1(1): 333.
- Shaikh A, Habermann TM, Fidler ME et al. Acute renal failure secondary to severe type I cryoglobulinemia following rituximab therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(4): 292–295.
- Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113(18): 4163–4170.
- Johnson SA, Birchall J, Luckie C et al. Guidelines on management of Waldenström's macroglobulinemia. *Brit J Haematol* 2006; 132(6): 683–697.
- Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. VI International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the VI international Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 171–176.
- Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A et al. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1564–1577.
- Björkholm M Treatment options in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2004; 5(3): 155–162.
- O'Reilly RA, MacKanzie MR. Primary macroglobulinaemia: remission with adrenal corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 1967; 44: 889–890.
- Jane SM, Salem HH. Treatment of resistant Waldenström's macroglobulinaemia with high dose glucocorticosteroids. *Aust NZJ Med* 1988; 18(1): 77–78.
- Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA et al. Waldenström's macroglobulinemia. A prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Brit J Haematol* 2000; 108(4): 737–742.
- Annibaldi O, Petrucci MT, Martini V et al. Treatment of 72 newly diagnosed Waldenström's macroglobulinemia cases with oral melphalan, cyclophosphamide and prednisone: results and cost analysis. *Cancer* 2005; 103(3): 582–587.
- Johnson SA. Waldenström macroglobulinaemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6(4): 421–334 and discussion 449–450.
- Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K et al. Treatment recommendation in Waldenström's macroglobulinaemia. Consensus panel recommendation from the second international workshop on Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 121–126.

42. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinaemia. *Blood* 2006; 107(9): 3442–3446.
43. Hensel M, Villalobos M, Kornacker M et al. Pentostatin/cyclophosphamide with or without rituximab: An effective regimen for patients with Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmocytic lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6(2): 131–135.
44. 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 S9003). *Semin Oncol* 2003; 30(2): 220–225.
45. Leblond V, Lévy V, Maloisel F et al. Multicenter randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide doxorubicin prednisone in 92 patients with Waldenström's macroglobulinaemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001; 98(9): 2640–2644.
46. Leblond V, Johnson S, Chevreton S et al. Results of a randomised trial comparing chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström's macroglobulinemia, marginal zone lymphoma or lymphoplasmocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(3): 301–307.
47. Jacobs A. Cold agglutinin hemolysis responding to fludarabine therapy. *Am J Hematol* 1996; 53(4): 279–280.
48. Lewandowsky K, Halaburda K, Hellman A et al. Fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia patients treated previously with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia Lymphoma* 2002; 43(2): 361–363.
49. Dimopoulos MA, Weber D, Kantarjian H et al. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy of Waldenström's macroglobulinaemia previously treated with fludarabine. *Ann Oncol* 1994; 5(3): 288–289.
50. Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E et al. Activity of fludarabine in previously treated Waldenström's macroglobulinaemia: a report of 71 cases. *Groupe Coopératif Macroglobulinémie. J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2060–2064.
51. Dimopoulos MA, Hamilos G, Efsthathiou E et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinaemia with combination of fludarabine and cyclophosphamide. *Leukemia Lymphoma* 2003; 44(6): 993–996.
52. Tamburini JL, Chaleteix V, Cermane JP et al. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenström's macroglobulinemia. Results in 49 patients. *Leukemie* 2005; 19(10): 1831–1834.
53. 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 Myeloma* 2005; 6(2): 136–139.
54. Tam CS, Wolf M, Prince HM et al. Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent lymphoma. *Cancer* 2006; 106(11): 2412–2420.
55. Weber DM, Dimopoulos MA, Dalasalle K et al. 2-chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 243–247.
56. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. An effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012; 118(2): 434–443.
57. Bowcock SJ, Rassam SM, Lim Z et al. High incidence of therapy related myelodysplasia and acute leukemia in general hematology clinic patients treated with fludarabine and cyclophosphamide for indolent lymphoproliferative disorders. *Brit J Haematol* 2006; 134(2): 242–243.
58. Tam CS, Seymour JF, Prince JM. Treatment related myelodysplasia following fludarabine combinations chemotherapy. *Haematologica* 2006; 91(11): 1546–1550.
59. Leleu Y, Manning R, Soumerai J et al. Increased incidence of disease transformation and development of MDS/AML in Waldenström's macroglobulinemia patients treated with nucleoside analogs. *Haematologica* 2007; Supplémentum 2, abstr. WM3.10.
60. Souchet-Compain L, Nguyen S, Choquet S et al. Fludarabine in Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2013; 6(3): 229–237.
61. Souchet-Compain L, Nguyen S, Choquet S et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with nucleoside analogue-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(2): 227–230.
62. Gertz MA, Rue M, Blood E et al. Multicenter phase II trial of rituximab in Waldenström's macroglobulinaemia. An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma* 2004; 45(10): 2047–2055.
63. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinaemia. *Clin Lymphoma* 2002; 3(3): 163–166.
64. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E et al. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinaemia. *Ann Oncol* 2005; 16(1): 132–138.
65. Ghobrial IR, Fonseca R, Greipp PR et al. Initial immunoglobulin M flare after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinaemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004; 101(11): 2593–2598.
66. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5(4): 270–272.
67. Treon SP, Hansen M, Branagan AR et al. Polymorphism in FCγ₁ (CD16) receptor expression are associated with clinical response to rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 474–481.
68. Byrd JC, White CA, Link B et al. Rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinaemia: preliminary evidence of clinical activity. *Ann Oncol* 1999; 10(12): 1525–1527.
69. Treon SP, Agus DB, Link B et al. CD20 directed antibody mediated immunotherapy induces response and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenström's macroglobulinaemia. *J Immunother* 2001; 24(3): 272–279.
70. Weber DM, Gavino M, Huh Y et al. Phenotypic and clinical evidence supports rituximab for Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 1999; 94(Suppl 1): abstr 549.
71. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D et al. European phase II study of rituximab for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma, immunocytoma and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(2): 317–324.
72. Buske C, Hoster E, Dreyling M. German Low-Grade Lymphoma Study Group. 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(1): 153–156.
73. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsos MC et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3344–3349.
74. Treon SP, Hunter ZR, Branagan AR. CHOP plus rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5(4): 273–277.
75. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1): 62–66.
76. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88(8): 703–711.
77. Weber DM, Thomas S, Wang M et al. Rituximab alone or in combination in the frontline treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2003; 88(Suppl 2): abstr WM2.
78. Treon SP, Wasi P, Emmanouilides CA. Combination therapy with rituximab and fludarabine is highly active in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2002; 100(Suppl 1): abstr.
79. Tam CS, Wolf M, Prince HM et al. Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent lymphoma. *Cancer* 2006; 106(11): 2412–2420.
80. Tedeschi A, Miquelmez AS, Ricci F et al. Fludarabine cyclophosphamide and rituximab an effective regimen characterized by high

incidence of delayed responses in Waldenström's macroglobulinaemia. *Haematologica* 2007; 92(Suppl 2): abstr 1225.

81. Vargaftig J, Pegourie-Bandelier B, Mahe B et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. Results in 25 patients. *Haematologica* 2007; 92(Suppl 2): abstr 1226.

82. Thomas SK, Delassale KB, Gavino M et al. 2-CDA cyclophosphamide plus rituximab for symptomatic WM. *Haematologica* 2007; 92(Suppl 2): abstr 1227.

83. Laszlo D, Andreola G, Rigacci L et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine as therapy in untreated and relapsed Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(1): 130–132.

84. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab-naïve patients with Waldenström's macroglobulinemia, who respond to rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 2011; 154(3): 357–362.

85. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA. Treatment of Waldenström macroglobulinemia with thalidomide. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3596–3601.

86. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR et al. Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2008; 112(12): 4452–4457.

87. Coleman M, Leonard J, Lyons L et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with clarithromycin, low-dose thalidomide, and dexamethasone. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 270–274.

88. Dimopoulos MA, Tsatalas C, Zomas A et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with single-agent thalidomide or with the combination of clarithromycin, thalidomide and dexamethasone. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 265–269.

89. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2009; 15(1): 355–360.

90. Santos DD, Hatjiharissi E, Tournilhac O. CD52 is expressed on human mast cells and is a potential therapeutic target in Waldenström's Macroglobulinemia and mast cell disorders. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(6): 478–483.

91. Tournilhac O, Santos DD, Xu L et al. Mast cells in Waldenström's macroglobulinemia support lymphoplasmacytic cell growth through CD154/CD40 signaling. *Ann Oncol* 2006; 17(8): 1275–1282.

92. Owen RG, Hillmen P, Rastron AC. CD52 expression in Waldenström's macroglobulinemia: Implication for alemtuzumab therapy and response assessment. *Clin Lymphoma* 2005; 5(4): 278–281.

93. Treon SP, Soumerai JD, Hunter ZR et al. Long-term follow-up of symptomatic patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia treated with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab. *Blood* 2011; 118(2): 276–281.

94. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005; 90(12): 1655–1658.

95. Treon SP, Hunter ZR, Matous J et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03–248. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3320–3325.

96. Chen CI, Kouroukis CT, White D 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(12): 1570–1577.

97. Chen C, Kouroukis CT, White D et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1): 74–76.

98. Ghorbali IM, Hong F, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(8): 1422–1428.

99. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05–180. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3830–3835.

100. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M et al. Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone and rituximab (BDR): long term results of a phase II study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013; 122(19): 3276–3282.

101. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M et al. Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia with weekly bortezomib, low dose dexamethasone and rituximab: a phase II study of the European Myeloma Network. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010; abstr 1941.

102. Ghorbali IM, Xie W, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85(9): 670–674.

103. Marchand T, Tas P, Houot R et al. Cutaneous macroglobulinosis treated with bortezomib and rituximab. *Eur J Haematol* 2011; 87(1): 98.

104. Agathocleous A, Rohatiner A, Rule S et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2010; 151(4): 346–353.

105. Laubach JP, Mitsiades CS, Roccaro AM et al. Clinical challenges associated with bortezomib therapy in multiple myeloma and Waldenström's Macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(5): 694–702.

106. Roccaro AM, Sacco A, Leleu X et al. Role of proteasome inhibition in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1): 94–96.

107. Pascal L, Gay J, Willekens C et al. Bortezomib and Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(5): 909–916.

108. Dimopoulos MA, Gertz MA, Gastiris E et al. Update on treatment recommendation from the fourth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 120–126.

109. Dimopoulos MA, Chen C, Kastiris E et al. Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10(2): 110–117.

110. Dimopoulos MA, Terpos E, Kastiris E. Proteasome inhibitor therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma and Leuk* 2013; 13(2): 235–237.

111. O'Connor SR, Rana SK. Selective loss of lymphoid component simulating myeloma in lymphoplasmacytic lymphoma treated with rituximab. *Br J Haematol* 2013; 161(4): 460.

112. Vidal L, Gaftier-Gvili A, Gurion R et al. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9: CD009045. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1002/14651858.CD009045.pub2>>.

113. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012; 159(1): 67–77.

114. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(4): 205–212.

115. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(1): 133–135.

116. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Study Group for indolent lymphoma. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphoma: an open-label, multicenter, randomised phase 3 non inferiority-trial. *Lancet* 2013; 381(9873): 1203–1210.

117. Gueli A, Gottardi D, Hu H et al. Efficacy of rituximab-bendamustine in cold agglutinin haemolytic anaemia refractory to previous chemotherapy-immunotherapy: a case report. *Blood Transfus* 2013; 11(2): 311–314.

118. Takemori N, Hirai K, Onodera R et al. Durable remission after splenectomy for Waldenström's macroglobulinemia with massive

splenomegaly in leukemic phase. *Leukem Lymphoma* 1997; 26(3–4): 387–393.

119. Gertz MA, Reeder CB, Kyle RA. Stem cell transplant for Waldenström macroglobulinemia: an underutilized technique. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(9): 1147–1153.

120. Bachanova V, Burns LJ. Hematopoietic cell transplantation for Waldenström macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(3): 330–336.

121. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28(33): 4926–4934.

122. Kyriakou C, Canals C, Sibon D et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2227–2232.

123. Garnier A, Robin M, Larosa F et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation allows long-term complete remission and curability in high-risk Waldenström's macroglobulinemia. Results of a retrospective analysis of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Haematologica* 2010; 95(6): 950–955.

124. Caravita T, Siniscalchi A, Tendas A et al. High-dose therapy with autologous PBSC transplantation in the front-line treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(7): 587–588.

125. Gilleece MH, Pearce R, Linch DC et al. The outcome of haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of lymphoplasmacytic lymphoma in the UK: a British Society Bone Marrow Transplantation study. *Hematology* 2008; 13(2): 119–127.

126. Einstein R. Therapeutic plasma exchange performed in tandem with hemodialysis for patients with M-protein disorders. *J Clin Apheresis* 2006; 21(2): 100–104.

127. Clark WF, Rock GA, Buskard N et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 131(6): 453–462.

128. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012; 119(10): 2205–2208.

129. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9): 824–833.

130. Menke MN, Fekke GT, McMeel JW et al. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1): 100–103.

131. Drew MJ. Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher* 2002; 6(1): 45–52.

132. Dimopoulos MA, Gastritis E, Rousou M et al. Rituximab based treatments in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1): 59–61.

133. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E et al. Update on the treatment recommendation from the Fourth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 120–126.

134. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W et al. Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma. Version 2. 2013 *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(10): 1211–1219.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

✉ z.adam@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 14. 10. 2013

Přijato po recenzi: 11. 11. 2013