

Změny v prognóze a v léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie: přehled literatury a vlastní zkušenosti

Zdeněk Adam¹, Luděk Pour¹, Marta Krejčí², Sabina Ševčíková², Eva Pourová³, Eva Ševčíková¹, Zdeněk Král¹, Jiří Mayer¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

² Katedra patologické fyziologie LF MU Brno

³ Ordinance praktického lékaře pro dospělé, Pustiměř

Souhrn

Waldenströмова makroglobulinemie je definována přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) a průkazem lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřeně. Choroba má indolentní průběh, léčba se zahajuje až v okamžiku, jakmile začne nemoc poškozovat svého nositele. Za klasické indikace k zahájení léčby jsou považovány: B symptomy, symptomatická lymfadenopatie či splenomegalie, anémie s hodnotou hemoglobinu < 100 g/l nebo trombocytopenie < $100 \times 10^9/l$, způsobená lymfoplazmocytární infiltrací kostní dřeně. Mezi časté indikace pro zahájení léčby patří klinické známky hyperviskozity či kryoglobulinemie. M-IgM má až v 50 % charakter auto-protilátky, která může poškozovat organismus, a proto jakékoliv prokázané poškození organismu autoimunitní aktivitou M-IgM je také indikací k léčbě. Přehled vzácných i velmi vzácných typů poškození organismu autoimunitní aktivitou M-IgM je obsažen v textu. Pro iniciační léčbu se doporučuje kombinace rituximabu, cyklofosfamidů a dexametazonu (RCD), případně doplněná na režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin a prednison). V našem souboru 43 pacientů dosáhla léčba kombinací R-CHOP celkem 3 (8,1 %) kompletních remisí a 31 (83,8 %) parciálních remisí. Trvání remise bylo u 75 % léčených delší než 3 roky. V případě recidivy po více než 2 letech lze použít tu samou léčbu, v případě recidivy v kratším intervalu se doporučují jiná léčebná schémata. Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových krvetvorných buněk získaných z periferní krve se doporučuje až při první recidivě pro osoby mladší 65 let bez kontraindikací. V textu je analyzován přínos nových léků pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie (bendamustinu, talidomidu, lenalidomidu, ibrutinibu a vysokodávkované chemoterapie).

Klíčová slova: autoimunita – bendamustin – bortezomib – hyperviskozita – ibrutinib – kryoglobulinemie – monoclonal immunoglobuline related disease – nemoc chladových aglutininů – rituximab – Waldenströмова makroglobulinemie

Changes in the prognosis and treatment of Waldenström macroglobulinemia. Literature overview and own experience

Summary

Waldenström macroglobulinemia is defined by the presence of monoclonal immunoglobulin IgM type (M-IgM) and evidence of lymphoplasmacytic bone marrow infiltration. The disease has an indolent course, the treatment is only initiated when the disease has begun to damage its carrier. The following symptoms are regarded as proven indications for initiating therapy: B symptoms, symptomatic lymphadenopathy, splenomegaly, anemia with hemoglobin below 100 g / l or thrombocytopenia < $100 \times 10^9/l$, caused by lymphoplasmacytic bone marrow infiltration. Frequent indications for initiating treatment include clinical evidence of hyperviscosity or cryoglobulinemia. M-IgM tends to have a character of autoantibody reaching up to 50 %, which may harm the organism, and therefore any proven damage to the organism by an autoimmune activity of M-IgM is also an indication for treatment. The text includes an overview of rare and very rare types of damage to the organism by M-IgM autoimmune activity. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone (RCD) is recommended for the initial treatment, possibly extended to R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisone). In our cohort of 43 patients the therapy involving a combination of R-CHOP achieved 3 (8.1 %) complete remissions and 31 (83.8 %) partial remissions. The remission in 75 % of the patients lasted more than 3 years. In case

- projevy extramedulární proliferace lymfoplazmotárního lymfomu (lymfadenopatie, splenomegalie aj)

K nespecifickým příznakům patří patologická únava související s normochromní normocytární anémií anebo s hyperviskozitou. Samotná anémie může mít vícero příčin, masivní infiltraci kostní dřeně s potlačenou fyziologickou krvetvorbou, hemodiluci při vysoké koncentraci M-IgM anebo krevní ztráty. Anémie může být také důsledkem utlumení erytropoézy prozánětlivými cytokiny jako u „anémie chronických chorob“. U pacientů s WM bylo zjištěno, že patologické buňky produkují hepcidin a že jeho hladiny korelovaly s hladinami interleukinu 6 a C-reaktivního proteinu. Zvýšená tvorba hepcidinu přispívá k anémii. K nespecifickým příznakům patří úbytek hmotnosti a febrilie či subfebrilie.

Z klinických patologických nálezů je to: hepatomegalie (20 %), splenomegalie (15 %), lymfadenopatie (15 %). Příznaky jsou podrobně uvedeny v jiném textu [16].

Pacienti s WM mají vyšší riziko krvácení či trombózy, protože M-IgM může divergentními způsoby zasahovat do koagulační kaskády a do funkce trombocytů. V některých případech laboratorní nálezy prokazují sníženou aktivitu von Willebrandova faktoru, související s přítomností monoklonálního imunoglobulinu, takže mluvíme o získané von Willenbrandově chorobě u pacientů s WM. Tuto koagulopatii lze upravit plazmaferézou [17–19]. Proto v případě operací, ale i trepanobiopsie je vhodné provést podrobnější koagulační vyšetření a případně konzultovat přípravu před zákrokem se specialistou na hemostázu.

Často prvním příznakem nemoci je hyperviskozita, jejíž reologické důsledky lze vidět na očním pozadí. Hyperviskozita způsobuje krvácení ze sliznice nosu, z dásní i ze sliznic zažívacího traktu, způsobuje poruchy zraku, trombózu retinálních cév, krvácení do retiny, exsudáty na očním pozadí a edém papily. Může způsobovat bolesti hlavy, závratě, poruchu sluchu, diplopii a výjimečně vyústit v coma paraproteinemicum či krvácení do CNS. Hyperviskozita způsobuje srdeční insuficienci.

Osteolýza je na rozdíl od mnohočetného myelomu zcela výjimečná [16].

Koncentrace polyklonálních imunoglobulinů typu IgA a IgG může být v případě WM buď normální, nebo snižena, zatímco u symptomatického mnohočetného myelomu bývají koncentrace polyklonálních imunoglobulinů téměř vždy sniženy. U našeho souboru pacientů s WM byla při stanovení diagnózy symptomatická WM snižena koncentrace IgG u 31 % a koncentrace IgA u 36 % pacientů pod dolní fyziologickou hranici [20].

Autoimunitní projevy M-IgM

Ze všech monoklonálních gamapatií má M-IgM nejčastěji vlastnosti autoprotilátky. U WM se poměrně často popisuje vazba M-IgM na krvinky jako tepelné nebo chladové antierytrocytární protilátky (cold agglutinin disease).

Termínem kryoglobulinemie označujeme poruchu, při níž dojde v chladu ke gelifikaci bílkovin v cévním řečišti, mající za následek poruchu trofiky tkání. U WM se může jednat o **kryoglobulinemii I. typu**: při ochlazení dochází k precipitaci samotného M-IgM. Termínem **kryoglobulinémie II. typu** se označuje vlastnost M-IgM vázat se na Fc fragment polyklonálních imunoglobulinů typu IgG, a tvořit tak imunokomplexy. Tyto imunokomplexy mají sníženou rozpustnost a za chladu precipitují. Mohou však vytvářet i další projevy odpovídající imunokomplexovému poškození organismu. Vyšetření revmatoidního faktoru u těchto osob dává pozitivní výsledek, a tím lze odlišit kryoglobulinemii I. a II. typu. V literatuře se popisuje asociace Waldenströmovy makroglobulinemie s hepatitidou C. U těchto nemocných je často přítomna kryoglobulinemie II. typu [21]. Pro úplnost ještě připomeneme, že existuje i **kryoglobulinemie III. typu** tvořená pouze polyklonálními imunoglobuliny, ale tento typ se u WM nevyskytuje.

Vazba M-IgM na antigeny nervových vláken je také relativně častým projevem, dochází k poškození nervových vláken, které se klinicky mírně liší dle toho, na které nervové antigeny se M-IgM váže, proto se u pa-

Tab. 2. Mezinárodní prognostický index pro nemocné s Waldenströmovou makroglobulinemií [11]

nepříznivé prognostické faktory		
věk	> 65 let	
hemoglobin	≤ 115 g/l	
trombocyty	≤ 100 × 10 ⁹ /l	
β ₂ -mikroglobulin	> 3 mg/l	
monoklonální imunoglobulin	> 70 g/l v séru	
riziková kategorie	skóre	medián přežití v měsících
nízké	vždy věk ≤ 65 let, dále žádný nebo 1 další nepříznivý faktor	142,5
střední	buď jen věk > 65 let, anebo 2 nepříznivé faktory.	98,6
vysoké	3 a více nepříznivých faktorů	43

cientů s neuropatií má vždy vyšetřit monoklonální imunoglobulin.

Poškození ledvin je u WM vzácnější, než vidáme u mnohočetného myelomu, ale také se vyskytuje, mohou je způsobovat jak depozita volných lehkých řetězců, tak ale i depozita M-IgM případně imunokomplexy obsahujícími M-IgM.

To jsou nejčastější autoimunitní projevy M-IgM. Nicméně je třeba vědět, že M-IgM se může vázat na jakékoliv další autoantigeny a poškozovat organismus [22–24]. Pokud prokážeme, že u dříve asymptomatické formy WM dochází k poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, tak je tento průkaz indikací k léčbě.

V tab. 3 uvádíme přehled autoimunitních projevů WM, tak jak je uvádí publikace sumarizující všechny dosud zveřejněné informace o výskytu autoimunitních

projevů provázejících WM [25]. V tab. 4 ukazujeme výsledky podrobného vyšetření velkého souboru 57 nemocných s WM, vyšetřených na přítomnost autoimunity [26].

V některých případech však nešlo zcela odlišit, zda se jedná o koincidenci či kauzální souvislosti, např. u uváděné roztroušené sklerózy či amyotrofické laterální sklerózy. Je možné, že WM se vyskytne u osoby se současně probíhající autoimunitní nemocí, protože prokázat vliv přítomného M-IgM na probíhající autoimunitu není vždy jednoduché.

Kryoglobulinemie a M-IgM u osob s hepatitidou C

Chronický průběh hepatitidy C vede často k lymfoproliferaci typu lymfoplazmocytárního lymfomu s tvorbou

Tab. 3. Přehled a frekvence nejčastějších forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem typu IgM [25]

autoimunitní projevy M-IgM	prevalence
klinická či sérologické manifestace	51 %
hematologické autoimunitní projevy M-IgM	
autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)	10–20 %
imunitní trombocytopenie (ITP)	< 5 %
nemoc chladových aglutininů	5–10 %
kryoglobulinemie	10–20 %
antifosfolipidový syndrom	11 %
neurologické příznaky	
periferní neuropatie	5–10 %
myastenia gravis	vzácné
amyotrofická laterální skleróza	vzácné
roztroušená skleróza	vzácné
renální poškození	
intrakapilární depozita kompletní molekuly M-IgM či imunokomplexy obsahujícími M-IgM, nebo poškození volnými lehkými řetězci	vzácné
kryoglobulinemie II. typu	vzácné
AK-amyloidóza	vzácné
revmatické projevy M-IgM	
revmatoidní artritida	16 %
systémový lupus erythematos (SLE)	2 %
Sjögrenův syndrom	2 %
vaskulitida	5 %
myopatie	vzácné
izolované sérologické abnormality	
Coombsův test	16 %
revmatoidní faktor	16 %
protilátky proti parietálním buňkám	12 %
IgM kardiolipin	11 %
antinukleární protilátky	9 %

M-IgM, který se váže na polyklonální imunoglobuliny typu IgG a tvoří imunokomplexy, špatně rozpustné v chladu. Tato porucha se může manifestovat jak typickou poruchou prokrvení, tak i projevy systémové vaskulitidy, takže tito nemocní jsou často v péči jak revmatologů a nefrologů, tak specialistů na infekce a hematologů. Možnosti ovlivnění průběhu této nemoci byly limitované, v posledním desetiletí popisuje odborná literatura pozitivní efekty kombinované léčby, protivirová léčba pegylovaným interferonem v kombinaci ribavirinem jako léčba první volby. V případě, že tato dvojkombinace nebyla dostatečně účinná, byla použita anti-CD20 monoklonální protilátka rituximab. Literatura popisuje další zlepšení výsledků léčby díky lékům ze skupiny direct acting antivirals (DAAs). Uvádí se, že je možné dosáhnout kompletní remise kryoglobulinemie a trvalou virologickou léčebnou odezvu po kombinované léčbě rituximabem + pegylovaným interferonem α + ribavarine DAA (boceprevir). Souběh hepatitidy C a monoklonální gamapatie typu IgM, případně WM, vyžaduje tedy spolupráci specialisty na léčbu těchto virových infekcí a hematologa [27–29].

Cytogenetická vyšetření a informace z nich plynoucí

K vyšetřením, jejichž výsledky jsou u MW spojené s prognózou, patří cytogenetické vyšetření. Delece chromozomu 6q je přítomna u 30–42 % pacientů a je spojena s horší prognózou, podobně jako delece 11q, 17p

a trisomie 4, které se ale vyskytují vzácněji, od 7 do 15 % [30,31].

MW je v poslední době také v centru pozornosti molekulárních biologů [32]. Metodou celogenomového sekvenování byla nalezena odchylka typická pro MW. Je to záměna jednoho nukleotidu v genu označovaném jako *MYD88*, která způsobuje záměnu jedné aminokyseliny (L265P) v proteinu MYD88. Tato změna představuje důležitou somatickou variaci v maligních buňkách MW a má zřejmě důležitou úlohu při rozvoji MW. Onkogenní varianta MYC88 by mohla být potenciálním cílem budoucí cílené terapie. Mutaci genu *MYD88* lze prokázat alelově specifickou PCR v periferní krvi pacientů. Mutace MYD88 L265P se vyskytuje u 67–90 % pacientů s MW, u 42 % osob s MGUS typu IgM, ale byla detekována také u lymfomů marginální zóny (u 4 % pacientů se splenickým lymfomem marginální zóny a 7 % MALT lymfomem). Naproti tomu nebývá přítomna u pacientů s mnohočetným myelomem typu IgM, takže je možné použít toto vyšetření k diferenciální diagnóze [32–36]. Jsou-li rozpaky, zda se jedná o Waldenströmovu makroglobulinemii či mnohočetný myelom typu IgM, tak průkaz translokací v oblasti genů pro imunoglobuliny svědčí pro mnohočetný myelom t(11;14).

Dalšími nově odhalenými mutacemi s prognostickým významem jsou mutace genu *CXCR4*, které vedou k předčasnému zařazení terminačního kodónu nebo k posunu čtecího rámce. Přítomnost či nepřítomnost těchto mutací ovlivňuje léčebnou odezvu na ibrutinib.

Tab. 4. Frekvence autoimunitního poškození orgánů a tkání monoklonálním imunoglobulinem typu IgM v souboru 57 pacientů s Waldenströmovou chorobou [26]

manifestace protilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM	celkem	frekvence
autoimunitní hemolytická anémie s tepelnými protilátkami (AIHA)	9	16 %
revmatoidní artritida s pozitivním revmatoidním faktorem	9	16 %
žaludeční vředy s protilátkami proti parietálním buňkám	7	12 %
antifosfolipidový syndrom s IgM protilátkami proti kardiolipinu	6	11 %
imunitní trombocytopenická purpura (ITP) s antitrombocytárními protilátkami	5	9 %
IgG antinukleární protilátky (ANA)	5	9 %
senzomotorická periferní neuropatie (2 MAG pozitivní)	5	9 %
tyreoiditida s protilátkami proti tyreoglobulinu	3	5 %
hemolytická anémie s chladovými aglutininy	3	5 %
iridocyklitida	2	4 %
Sjögrenův syndrom s protilátkami typu SSA nebo SSB	2	4 %
systémový lupus erythematoses	1	2 %
biliární cirhóza s protilátkami proti mitochondriím	1	2 %
temporální artritida	1	2 %
glomerulonefritida s protilátkami proti bazální membráně	1	2 %
myastenia gravis	1	2 %
celkový počet manifestací	62	
celkový počet pacientů s průkazem autoimunity.	29	

Po zavedení ibrutinibu do standardní léčby by se tak zvýšila důležitost vyšetřování těchto mutací [37].

Indikace k léčbě

Vzhledem k tomu, že diagnóza WM je dána průkazem lymfoplazmocytárního infiltrátu v kostní dřeni a přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu typu IgM, tak je zřejmé, v počátcích této nemoci jsou tito lidé bez jakýchkoliv symptomů a nevyžadují léčbu. Teprve až masa nádorových buněk dosáhne kritické velikosti, začnou se objevovat příznaky nemoci. Proto jsou celosvětově akceptovány termíny **asymptomatická forma WM**, což je forma nevyžadující léčbu a dále **symptomatická forma WM**, což je forma vyžadující léčbu. Přechod je samozřejmě kontinuální, ale pro rozhodovací proces zda léčit, či neléčit byla zavedena a jsou akceptována kritéria symptomatické nemoci vyžadující léčbu uvedená v tab. 5. Pokud nejsou naplněna, hovoříme o asymptomatické formě.

Asymptomatické osoby s WM se pouze sledují a s léčbou se vyčkává až do prvních klinických příznaků nemoci. Klasické indikace pro léčbu, které uvádějí poslední guidelines z roku 2014, jsou uvedeny v tab. 5 [6,38–40].

Je nutné si uvědomit, že v případě asymptomatické formy WM je podstatně delší interval do transformace v symptomatickou formu WM, než je tomu u asymptomatického mnohočetného myelomu.

Pravděpodobnost progresu z asymptomatické do symptomatické formy WM po 1, 3, 5 a 10 letech byl 6 %, 39 %, 59 a 68 % [41]. Zvýšené riziko transformace signali-

zuje vyšší koncentrace β_2 -mikroglobulinu, nižší koncentrace hemoglobinu, výše koncentrace M-IgM a míra infiltrace kostní dřene [41].

Autoři z Mayo Clinic v roce 2015 vylčili ze skupiny pacientů spadajících do asymptomatické formy WM tzv. kategorii **časné WM**, vymezenou hladinou hemoglobinu v rozmezí od 100 g/l do 110 g/l a trombocytů od $100 \times 10^9/l$ do $120 \times 10^9/l$, při níž již doporučují podávat rituximab v monoterapii [42].

Kategorie časné formy WM není v guidelines CMG akceptovaná a naši pacienti dostávají léčbu, až splní alespoň 1 z kritérií symptomatické formy WM.

Přítomnost M-IgM v séru sama o sobě není indikací k zahájení léčby, nicméně pokud koncentrace přesáhne 40 g/l, je nutné velmi intenzivně pátrat po projevech hyperviskozity, dotazovat se na krvácení z nosu a z dásní, na zhoršené vidění, bolesti hlavy, závratě, ataxii a na změnu psychiky.

Viskozitu je možné i měřit, pokud je k tomu vybavena laboratoř, ale je nutné respektovat, že hodnota viskozity, při níž nastupují klinicky závažné projevy hyperviskozity, je individuálně velmi odlišná. Klinické příznaky hyperviskozity se obvykle manifestují až při vzestupu viskozity nad 4 cP (centipoise), přičemž normální hodnota viskozity plazmy se pohybuje okolo 1,8 cP. Indikací k zahájení léčby jsou však klinicky závažné projevy hyperviskozity, a proto měření a sledování viskozity krve či séra není obligátním vyšetřením.

Efekt léčby se hodnotí dle přijatých kritérií zohledňujících změny koncentrace M-IgM, počty krvinek, nálezy v kostní dřeni a změny mimokostního postižení [43].

Tab. 5. Indikace k zahájení léčby (neboli kritéria symptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie) platné v roce 2015. Tyto indikace jsou uvedeny v guidelines CMG a shodují se s doporučením mezinárodní skupiny pro studium Waldenströmovy makroglobulinemie (IWWM) [6,90].

klinické indikace pro zahájení léčby

B symptomy – neinfekční febrilie či subfebrilie způsobené touto nemocí, noční poty, úbytek hmotnosti (10 % za 6 měsíců) a patologická únava (fatigue)

vysoká koncentrace celkové bílkoviny a M-IgM s klinickými příznaky a projevy hyperviskozity (neurologické projevy a typické změny na očním pozadí)

lymfadenopatie, která způsobuje symptomy nebo „bulky“ – lymfadenopatie s průměrem uzliny > 5 cm

symptomatická hepatomegalie a/nebo splenomegalie

symptomatická jiná organomegalie a/nebo infiltrace dalších orgánů či tkání

periferní neuropatie způsobená M-IgM

laboratorní indikace pro zahájení léčby

symptomatická kryoglobulinemie

nemoc chladových aglutininů

autoimunní hemolytická anémie a/nebo trombocytopenie

anémie s hemoglobinem 100 g/l a méně

thrombocytopenie s počtem trombocytů $100 \times 10^9/l$ a méně

jiná forma poškození organismu autoimunitní aktivitou M-IgM

AL-amyloidóza při WM

poškození ledvin způsobené WM

Léčba

Plazmaferéza

Při koncentraci M-IgM nad 40 g/l se doporučuje vždy vyšetřit oční pozadí. V případě nálezu změny na očním pozadí odpovídající hyperviskozitě nebo při nálezu jiných příznaků hyperviskozity je vhodné provést velkoobjemovou léčebnou plazmaferézu s náhradou odebrané plazmy albuminem a mraženou plazmou.

Paliativní perorální léčba

Pokud pacient není schopen podstoupit intenzivnější léčbu, tak je možné podat tablety chlorambucilu nebo tablety fludarabinu. Perorální léčba fludarabinem dosahuje v monoterapii větší míry léčebné odezvy než chlorambucil [44].

Pokud jsou nemocní schopni podstoupit komplexní léčbu, tak jsou v roce 2015 léčbou volby kombinace, obsahující antiCD20 protilátku.

Monoklonální protilátky

Standardní součástí léčby je dnes antiCD20 monoklonální protilátka zvaná **rituximab**, protože nemá dlouhodobou toxicitu a její použití neblokuje pozdější sběr kmenových buněk krvetvorby z periferní krve. V monoterapii dosahuje sice jen asi 30% parciální léčebnou odezvu (50% redukce M-IgM). Pokud se do celkové

léčebné odezvy počítá i malá léčebná odezva (pokles M-IgM o 25–50 %), tak se celková míra léčebné odezvy blíží 50 %. Jeho přidání k dalším lékům s prokázanou účinností u WM však zásadně zvyšuje efekt této kombinované léčby. Proto se rituximab používá vždy v kombinaci s léky s prokázanou účinností u WM [6,38–40].

Rituximab v monoterapii či v kombinaci je také základem léčby monoclonal immunoglobuline associated disease [45].

Při monoterapii rituximabem byl někdy pozorován dočasný vzestup koncentrace M-IgM („IgM-flare“), což někdy může vést k hyperviskozitě. Při použití rituximabu v kombinaci je tento fenomén podstatně vzácnější, ale také se vyskytuje. Proto u pacientů s vysokou koncentrací M-IgM (40 g/l a více) se doporučuje buď provést před léčbou obsahující rituximab plazmaferézu, i když ještě nejsou vyjádřeny známky hyperviskozity na očním pozadí, nebo podat rituximab až v 2 léčebném cyklu [46].

Podobně jako u jiných indolentních lymfoproliferací byla i u WM testována udržovací léčba rituximabem a první klinická studie prokázala prodloužení bezpříznakového i celkového přežití [47].

Nicméně oficiální léčebná doporučení zatím neuvádí udržovací léčbu protilátkou antiCD20 za standardní postup [6,38–40,48].

V současnosti však rituximab není jedinou dostupnou monoklonální antiCD20 protilátkou. **Ofatumumab**

Tab. 6. Charakteristika našeho souboru 37 pacientů (25 mužů, 12 žen, medián věku 63 let). V tabulce uvádíme soubor souvisejících s prognózou nemocných [55].

laboratorní ukazatele související s prognózou	medián (krajní hodnoty)
kreatin (μmol/l)	83,0 (66,0–146,0)
β ₂ -mikroglobulin (mg/l)	3,0 (1,5–6,3)
albumin (g/l)	36,4 (29,0–44,3)
M-protein v séru (g/l)	36,1 (7,7–67,8)
LDH (μkat/l)	2,6 (2,0–5,9)
CRP (mg/l)	8,9 (0,0–60,2)
hemoglobin (g/l)	92,9 (52,0–116,0)
trombocyty (10 ⁹ /l)	188,0 (21,1–429,0)
leukocyty (10 ⁹ /l)	6,3 (3,9–20,5)
infiltrace kostní dřeně (%)	60,0 (10,0–90,0)

Tab. 7. Výsledky léčby našich pacientů s WM chemoterapií R-CHOP dle analýzy provedené v roce 2013. Celkem bylo hodnoceno 37 pacientů – 25 mužů, 12 žen, medián sledování 38 měsíců [55]. Pro srovnání uvádíme výsledky podobně léčených nemocných ze zahraničních center.

léčebná odezva	Pour 2013 [55] 37 pacientů	Buske 2007 [53] 34 pacientů	Treon 2005 [54]1 3 pacientů
CR	3 (8,1 %)	3 (9 %)	3 (21 %)
PR	31 (83,8 %)	29 (85 %)	8 (61 %)
SD	3 (8,1 %)	2 (6,1 %)	neudáno
OR	34 (92,2 %)	32 (94 %)	neudáno

CR – kompletní remise PR – parciální remise SD – stabilní choroba OR – overall response čili celková míra léčebné odezvy, tedy kompletní remise (CR), parciální remise (PR) i malá léčebná odezva (MR)

je další antiCD20 monoklonální protilátkou, která má prokázanou účinnost u WM. V monoterapii dosáhla alespoň minimální léčebné odezvy u 59 % a partiální remise u 38 % léčených. Jedná se však o první data, takže míra přínosu ofatumomabu pro WM se ukáže až časem [49].

Alemtuzumab je sice také účinný při léčbě WM, ale jeho podání je spojeno se závažnými infekčními komplikacemi, takže v klinické praxi je používán velmi zřídka.

Rituximab, cyklofosfamid a dexametazon

Za optimální léčbu 1. linie se v posledních letech považuje kombinace rituximabu s cyklofosfamidem a dexametazonem (RCD). Touto kombinací je dosaženo 83% míry léčebné odezvy. Při této léčbě bylo dosaženo 2letého bezpříznakového období v 67 % případů. A zásadní je, že tato kombinace má minimálními nežádoucí účinky. Proto v publikaci IWWM tuto kombinaci považují za optimální pro léčbu 1. linie [50].

Poslední analýza souboru s minimální délkou sledování v trvání 6 let prokázala medián bezpříznakového přežití 35 měsíců a medián intervalu do další léčby 51 měsíců. Celkového 5letého přežití dosáhlo 62 % léčených a medián celkového přežití činil 95 měsíců [51].

Rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison

Klasická léčba R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison), kterou je stále možné podávat v rámci léčby 1. linie, představuje alternativu k léčbě RCD. Léčba R-CHOP dosahuje nejméně 90% míry léčebné odezvy. V německé studii bylo prokázáno, že pacienti, kteří byli léčeni chemoterapií R-CHOP, měli vyšší míru léčebné odezvy a delší trvání remise

i celkového přežití, než pacienti léčení pouze chemoterapií CHOP bez rituximabu [52–54].

Fakt je, že celková míra léčebné odezvy je v případě R-CHOP o něco vyšší než při léčbě RCD, ale tento vyšší míra léčebné odezvy je vykoupena vyšší toxicitou, pravidelnou alopecií při aplikaci doxorubicinu. A vzhledem k tomu, že se jedná opravdu o velmi pomalu probíhající onemocnění s příznivou prognózou, tak je v současnosti upřednostňována pro 1. linii netoxická léčba RCD, i když R-CHOP zůstává stále alternativou.

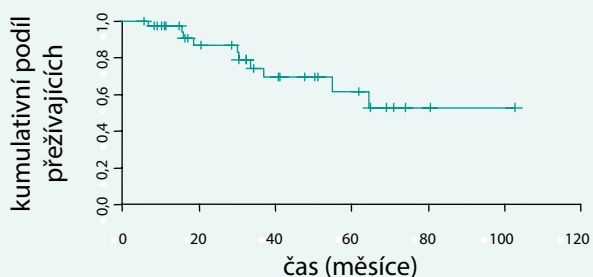
Na našem pracovišti jsme upřednostňovali od roku 2009 až do roku 2014 pro léčbu 1. linie chemoterapii R-CHOP a od roku 2014 upřednostňujeme jednodušší léčebný protokol RCD.

Vlastní zkušenosti s režimem R-CHOP

V roce 2013 jsme provedli druhou analýzu výsledků léčby našich pacientů s WM. V naší databázi jsme měli celkem již 43 pacientů, z nichž 37 bylo hodnotitelných – 25 mužů a 12 žen. Medián sledování tohoto souboru byl 38 měsíců. Charakteristiku našeho souboru léčeného chemoterapií R-CHOP uvádí tab. 6. Naši pacienti dosáhli 3 (8,1 %) kompletních remisí a 31 (83,8 %) partiálních remisí. Mírou léčené odezvy po chemoterapii R-CHOP byly naše výsledky srovnatelné s výsledky v předních mezinárodních centrech, jak dokumentuje tab. 7. Trvání remise v našem souboru bylo u 75 % nemocných delší než 3 roky, jak ilustruje graf 1. Ve srovnání s pacienty s mnohočetným myelomem je při léčbě WM jedna důležitá odlišnost, maximální léčebné odezvy (poklesu M-IgM) je často dosahováno až po několika měsících od ukončení léčby, jak ilustruje graf 2 [55].

Z hlediska účinnosti je chemoterapie R-CHOP jistě vhodnou alternativou. V našem pojetí byla i dobře tole-

Graf 1. Trvání léčebné odezvy - u 75 % nemocných delší než 3 roky



doba do relapsu (měsíce)

N (počet událostí)	37 (10)
remise 12 m (95 % IS)	97,2 (81,9–99,6)
remise 24 m (95 % IS)	86,9 (68,6–94,9)
remise 36 m (95 % IS)	74,3 (53,0–87,1)

rovaná, ale to jistě souviselo s tím, že vlastní dávky cytostatik jsme citlivě upravovali dle míry cytopenie a dle tolerance pacientem. Pacienti s WM mají díky často masivní infiltraci kostní dřeně tendence k cytopenii, a proto byla nutná tomu odpovídající redukce dávek. Při vstupní závažné cytopenii jsme v 1. cyklu podali raději redukovanou dávku a při případné dobré toleranci v průběhu léčby jsme dávku zvýšili k předepsaným hodnotám.

Fludarabin

Velmi účinným lékem při WM je fludarabin. Monoterapie fludarabinem vedla k delšímu bezpříznakovému i celkovému přežití ve srovnání s chlorambucilem – viz výše [44,56].

Kombinace rituximabu a fludarabinu dosahuje vysokou míru léčebné odezvy, až 95% s mediánem trvání léčebné odezvy 51,2 měsíce.

Paralelně byly testovány léčebné postupy obsahující kombinaci fludarabinu, alkylačního cytostatika a rituximabu. Tyto léčebné postupy vedou sice k rychlému nastoupení léčebné odpovědi, ale jsou spojeny s nepřehlédnutelným rizikem myelodysplastického syndromu a transformace v agresivnější typ lymfomu [57–62]. Ve studii popisující 176 pacientů léčených fludarabinem v kombinaci s dalšími léky, s mediánem sledování 41 měsíců, bylo popsáno 19 (10,8 %) myelodysplazií (MDS) s mediánem přežití po stanovení diagnózy MDS 11 měsíců [63]. Proto v roce 2015 již nejsou standardně doporučovány pro léčbu 1. linie, jak tomu bylo dříve, ale jejich použití se zvažuje při časném relapsu nemoci [6,39,40].

V letech, v nichž panovalo nadšení z vysoké míry léčebné odezvy při léčbě kombinací purinových analogů s alkylačními cytostatiky, kortikoidy a rituximabem, tak jsme i na našem pracovišti používali fludarabinové protokoly pro iniciální léčbu. V roce 2009 jsme zveřejnili výsledky léčby našeho souboru 19 pacientů s mediánem sledování 31 měsíců. Z těchto 19 pacientů dostávalo 10 v rámci iniciální léčby fludarabin většinou v kombinaci. V této malé skupince jsme diagnostikovali 1krát MDS, 1krát akutní myeloidní leukemii a 1krát

karcinom tlustého střeva [20]. Vzhledem k vyššímu výskytu sekundárních malignit dle publikovaných informací a dle vlastních zkušeností jsme přestali používat kombinované fludarabinové režimy pro iniciální léčbu a začali jsme upřednostňovat chemoterapii R-CHOP.

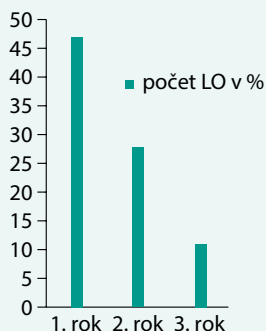
Nové léky pro Waldenströmovu makroglobulinemii Bendamustin

Bendamustin překvapil u chronické lymfatické leukemie i u mnohočetného myelomu, u nichž jej lze i v ČR použít v primoterapii v případě závažné neuropatie, v ostatních indikacích jen po schválení revizním lékařem. A současná data signalizují, že je i velmi účinným lékem pro WM a mohl by nahradit cyklofosfamid v kombinaci s dexametazonem a rituximabem, pokud by byl pro tyto pacienty dostupný.

Prospektivní randomizovaná studie srovnávala kombinaci bendamustin + rituximab s chemoterapií R-CHOP u 41 pacientů, z nichž 22 byla podána kombinace bendamustin + rituximab a 19 byl podán R-CHOP. Míra léčebné odezvy byla stejná v obou skupinách, 95%, ale medián bezpříznakového přežití byl signifikantně delší ve skupině léčené bendamustinem.

Medián bezpříznakového přežití po podávání R-CHOP byl 28 měsíců, zatímco po podávání bendamustinu a rituximabu 69,5 měsíců ($P < 0,0033$). V době analýzy byly ve skupině léčené bendamustinem a rituximabem diagnostikovány jen 4 (18 %) relapsy, zatímco ve skupině léčené chemoterapií R-CHOP to bylo 11 (58 % relapsů). Kombinace bendamustin s rituximabem byla lépe tolerována než R-CHOP, režim měl menší hematologickou toxicitu, nižší frekvenci infekčních komplikací, nižší frekvenci neuropatií. Sběr periferních kmenových buněk po ukončení obou režimů měl obdobnou výtěžnost [64]. Bendamustin byl také použit pro relabující či refrakterní pacienty s Waldenströmovou makroglobulinémií. Celkem 24 nemocných dostávalo bendamustin (90 mg/m^2) 2 dny po sobě + rituximab ve 4týdenních intervalech. Celková míra léčebné odezvy dosáhla 83 % a medián bezpříznakového intervalu po léčbě byl 13,2 měsíce [65].

Graf 2. Doba do dosažení nejlepší léčebné odezvy LO – maximální pokles M-IgM od ukončení léčby



medián do nejlepší LO 10,9 měsíců	míra léčebné odezvy N (36)
do 1 roku	47,2
ve 2. roce	27,8
ve 3. roce	11,1

Toxicita everolimu není tedy zanedbatelná, takže zda a v jakém dávkování se bude tento lék používat pro léčbu WM, není zatím jasné.

Vysokodávkovaná chemoterapie

Vysokodávkovaná chemoterapie vede k dlouhodobé léčebné odezvě při nízkém riziku mortality spojeném s touto léčbou. 5leté bezpříznakové a celkové přežití bylo 39,7 % a 68,5 %. Příznivé výsledky vysokodávkované chemoterapie souvisejí s nízkou proliferační rychlostí těchto buněk u WM a nepřítomností obvyklých nepříznivých cytogenetických změn, jako je delece-17p či mutace genu *P53*, souvisejících s rezistencí na léčbu a s vyšší agresivitou nemoci.

Dle metaanalýz publikovaných dat, týkajících se vysokodávkované chemoterapie WM, je zřejmé, že 1 cyklus této myeloablativní léčby spojené s transplantací autologních krevetvorných buněk, může vést k dlouhodobé léčebné odezvě.

Oproti tomu alogenní transplantace kostní dřeně je považována za ultimum refugium po selhání ostatních léčebných možností, neboť komplikace jsou závažnější a mortalita podstatně vyšší.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kostní dřeně zlepšuje celkové a bezpříznakové přežití jak u dříve léčených, tak u dříve neléčených osob. V souboru 158 pacientů takto léčených byl medián přežití 9,2 roku. V podskupině pacientů, u nichž byla

Schéma 1. Doporučení pro iniciální léčbu dle České myelomové skupiny a IWWM [90]

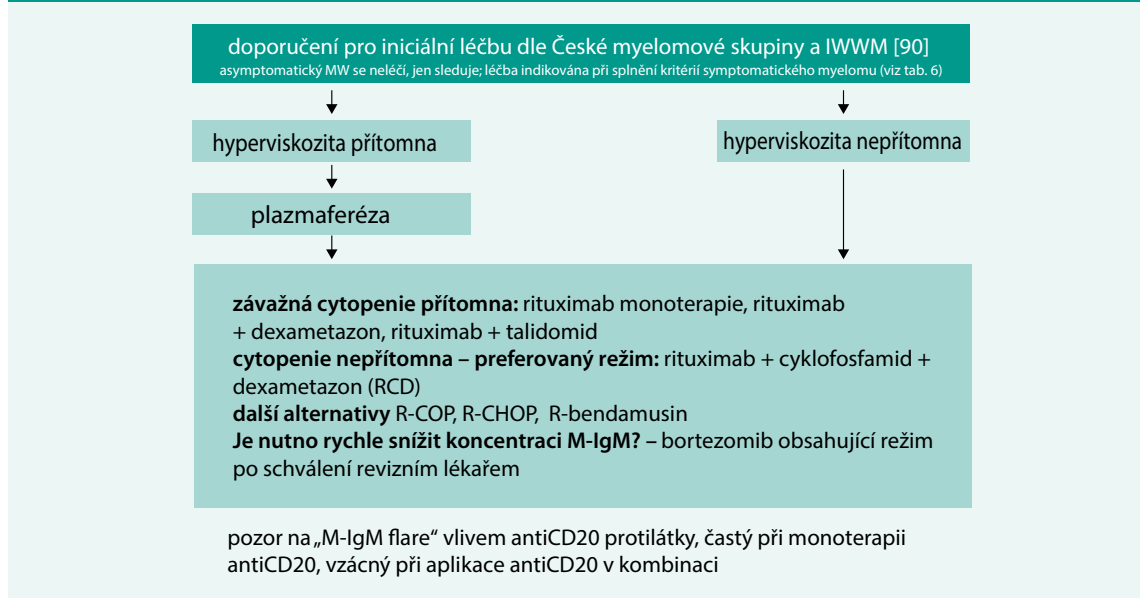


Schéma 2. Doporučení pro léčbu relapsu MW [90]

