

## SOUHRN DOPORUČENÍ 2014

Waldenströmová makroglobulinemie (WM) patří do skupiny B-lymfoproliferativních onemocnění. Jedná se o krevní nádorové onemocnění, pro něž je typická lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřeni nebo lymfatické tkáně a přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (MIG) typu IgM v séru. Jedná se zatím o nevléčitelné onemocnění. Rozhodnutí o léčebném přístupu je komplexní. Nemocné je nutné stratifikovat dle rizika a tomu uzpůsobit zvolený léčebný postup.

Pacienti s doutnajícím nebo asymptomatickou WM a stabilními parametry krevního obrazu jsou obvykle pouze sledováni. Léčebné možnosti WM dříve zahrnovaly především použití alkylačních látek a purinových analog, často v monoterapii. V současné době se léčebné přístupy mění vlivem zavedení kombinací s monoklonální protilátkou rituximabem a některými novými léky včetně bortezomibu a bendamustinu. U vhodných pacientů s WM zůstává užitečnou léčebnou možností provedení transplantace krvetvorných buněk. Symptomatictí pacienti s WM s mírnou cytopenií, průvodní neuropatií spojenou s ukládáním MIG nebo hemolytickou anémií nereagující na kortikoidy, jsou obvykle léčeni rituximabem v monoterapii. Pacienti s klinicky významnou symptomatologií, například těžkou cytopenií, symptomatickou lymfadenopatií nebo hyperviskozitou, mohou být léčeni rituximabem v kombinaci s kortikoidem a alkylační látkou. U pacientů se symptomatickým relapsem WM po předchozí léčebné odpovědi trvající více než 2 roky je doporučováno opakování iniciální terapie. Pro nemocné s nedostatečnou odpovědí na iniciální terapii nebo léčebnou odpovědí kratší než 2 roky je nutné zvolit alternativní léčebnou strategii.

Předložené doporučení bylo vypracováno na základech medicíny založené na důkazech s cílem popsat všechny důležité oblasti diagnostiky a léčby Waldenströmovy makroglobulinemie platné v roce 2014.

## 1 METODICKÉ POSTUPY TVORBY DOPORUČENÍ

Předložené doporučení bylo vypracováno na základech medicíny založené na důkazech s cílem popsat všechny důležité oblasti diagnostiky a léčby Waldenströmovy makroglobulinemie. Úroveň důkazů a stupně doporučení standardně používané v guidelines jsou uvedeny v tabulce 1.

## 2 DIAGNOSTICKÁ ČÁST

Diagnóza Waldenströmovy makroglobulinemie (WM) vyžaduje jak histologický průkaz lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni, případně i v lymfatické tkáni, tak průkaz monoklonálního imunoglobulinu typu IgM. Vzácnější je průkaz lymfoplazmocytárního lymfomu bez přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. V tom případě se onemocnění označuje jako lymfoplazmocytární lymfom.

Lymfoplazmocytární lymfom je B-lymfoproliferativní onemocnění, charakteristické lymfoplazmocytární klonální expanzí. Toto onemocnění je vzácné, představuje asi 1,5 % ze všech ne Hodgkinských lymfomů. V typických případech postihuje kostní dřeň, lymfatické uzliny a slezinu. Morfologie ukazuje malé lymfocyty s variabilním stupněm cytoplazmatické maturace.

Pro onemocnění je v rámci B lymfocytů typický imunofenotyp CD19<sup>lo</sup>CD20<sup>+</sup>CD22<sup>lo</sup>CD5<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>cIgLC<sup>+</sup>sIgM<sup>++</sup> (Paiva, 2014) a charakteristický

**Tab. 1** Úroveň důkazu a stupně doporučení používané ve směrnících (guidelines) a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine).

Úroveň důkazu a její definice	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované, ale nerandomizované klinické studie, včetně studií fáze II a takzvaných „case control study“.
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuté také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace „in extenso“.
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a/nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založeno na důkazu typu IIa, IIb, III.
C	Doporučení založeno na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

histopatologický nálezn při vyšetření postižené kostní dřene nebo lymfatické uzliny. Dle WHO klasifikace z roku 2008 je toto onemocnění řazeno mezi zralé B-celulární neoplázie a je definováno jako neoplázie z malých B lymfocytů, plazmocytoidních lymfocytů a plazmocytů (Ansell, MA 2010; Swerdlow, 2008).

Molekulární podstata onemocnění není zcela objasněná, v řadě případů MW lze najít delecii 6q, trizomii chromozomů 4 a 8, delecii 13q a další cytogenetické aberace (Ševčíková, 2012). Nejčastější chromozomovou aberací je delecie 6q, právě v této oblasti leží nádorový supresor BLIMP-1, který hraje důležitou roli při přechodu zralého B lymfocytu do plazmatické buňky. O dalších důležitých genech hrajících roli v patogenезi MW je pojednáno podrobně v práci Ševčíkové a spol. (Ševčíková, 2012). Průkaz bodové mutace v genu MYD88 pomocí alelově specifické PCR může být nápomocný v situacích, kdy histologické a imunofenotypizační vyšetření nedokážou s jistotou odlišit klinicky podobnou lymfoproliferaci, jako je například lymfom marginální zóny (Varrettoni, 2013; Ševčíková, 2012).

Onemocnění se často vyvíjí z monoklonální gamapatie nejistého významu typu IgM a klinické příznaky nastupují velmi pozvolna. Jsou způsobeny buď infiltrací kostní dřene s potlačením fyziologické krvetvorby (anémie, trombocytopenie, neutropenie), nebo jsou způsobeny monoklonálním imunoglobulinem (nejčastěji neuropatie vazbou na nervová vlákna, hyperviskozita, kryoglobulinemie či další projevy podrobně popsane jinde) (Adam, 2007).

Pacienti s doutnajícím nebo asymptomatickou formou WM a stabilními parametry krevního obrazu mohou být dlouhodobě sledováni bez terapie, protože léčba je indikována až choroba začne být symptomatická.

Je velmi důležité odlišit symptomatickou a asymptomatickou formu WM a dále monoklonální gamapatii IgM (Owen, 2003), diagnostická kritéria jsou uvedena v tabulce 2.

Rozhodnutí o léčbě stejně jako volba léčebného přístupu proto musí být komplexní. Je nutné nemocné stratifikovat dle rizika a tomu uzpůsobit terapii (Ansell MA, 2010). Léčebné možnosti WM zahrnovaly dříve zejména použití alkylačních látek a purinových analog, často v monoterapii. V současné době se terapeutické přístupy mění vlivem zavedení kombinací s monoklonální protilátkou rituximabem a některými novými léky včetně bortezomibu a bendamustinu (Owen, 2014). U vhodných pacientů s WM zůstává užitečnou terapeutickou možností provedení transplantace krvetvorných buněk (Owen, 2014). V současné době jsou symptomatictí pacienti s WM s mírnou cytopenií, průvodní neuropatií spojenou s ukládáním MIG ne-

bo hemolytickou anémií nereagující na kortikoidy obvykle léčeni rituximabem v monoterapii. Pacienti s klinicky významnou symptomatologií, například těžkou cytopenií, symptomatickou lymfadenopatií nebo hyperviskozitou, mohou být léčeni rituximabem v kombinaci s kortikoidem a alkylační látkou, například kombinací DRC (dexametazon, rituximab, cyklofosfamid).

U pacientů se symptomatickým relapsem WM po předchozí léčebné odpovědi trvající více než 1-2 roky je doporučováno opakování iniciální terapie. Pro pacienty s nedostatečnou odpovědí na iniciální terapii nebo léčebnou odpovědí kratší než 2 roky je nutné zvolit alternativní léčebnou strategii.

## 2.1 Epidemiologické údaje

Waldenströmova makroglobulinemie je vzácně se vyskytující monoklonální gamapatie. Wang uvádí incidenci WM 3,8/1 milion obyvatel, dvakrát častější je u mužů než u žen (Wang, 2012). Vos uvádí incidenci kolem 3 případů na 1 milion (Vos, 2013). V ČR by tedy mělo být ročně diagnostikováno 30-38 nových případů.

## 2.2 Příznaky nemoci

Příznaky nemoci lze obecně rozdělit na:

- projevy insuficience kostní dřene,
- projevy toxicity MIG a hyperviskozitu,
- projevy extramedulární proliferace lymfoplazmocytárního lymfomu (lymfadenopatie, organomegalie včetně splenomegalie).

K nespecifickým příznakům patří patologická únav a související s normochromní normocytovou anémií anebo s hyperviskozitou. Samotná anémie může mít více příčin (např. infiltraci kostní dřene s útlá-

**Tab. 2** Diagnostická kritéria pro IgM MGUS, symptomatický a asymptomatický WM (Owen, 2003).

<b>IgM MGUS</b>	Sérový monoklonální IgM protein jakékoliv koncentrace a negativní vyšetření kostní dřene
<b>Asymptomatická forma WM</b>	Sérový monoklonální IgM protein jakékoliv koncentrace, jakákoliv lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřene a nepřítomné známky poškození cílových orgánů jako anémie, konstituční symptomy, hyperviskozita, lymfadenopatie nebo hepatosplenomegalie, které mohou být důsledkem lymfoproliferativní nemoci
<b>Symptomatická forma WM</b>	Sérový monoklonální IgM protein jakékoliv koncentrace, jakákoliv lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřene a současné přítomné známky poškození cílových orgánů jako anémie, konstituční symptomy, hyperviskozita, lymfadenopatie nebo hepatosplenomegalie a jiné které mohou být důsledkem lymfoproliferativní nemoci a vyžadují léčbu

kem fyziologické krvetvorby, hemodiluci při vysoké koncentraci MIG, nebo krevní ztráty). Anémie může být také důsledkem utlumení erythropoézy prozánětlivými cytokiny jako je tomu u „anémie chronických chorob“.

K nespecifickým příznakům patří úbytek hmotnosti a febrilie či subfebrilie. Pacienti s WM mají vyšší riziko krvácení či trombozy díky nízkým hladinám von Willebrandova faktoru (Hivert, 2012). Příznaky WM přehledně shrnuje tabulka 3 (Adam, 2007).

U všech IgM gamapatií, tedy jak u Waldenströmovy makroglobulinemie, tak i u MGUS typu IgM je častá polyneuropatie.

Poměrně častým nálezem u WM je kryoglobulinemie. Kryoglobulinemie I. typu je způsobena MIG typu IgM, který v chladu gelifikuje a tak způsobuje poruchu prokrvení prochlazené končetiny. V literatuře se dále popisuje i možná asociace Waldenströmovy makroglobulinemie s hepatitidou C. U těchto nemocných je často přítomna kryoglobulinemie II. typu, kdy je kryoglobulin tvořen komplexem polyklonálního imunoglobulinu typu IgG s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM. Tento komplex má aktivitu revmatoidního faktoru. Kryoglobulinemie provázející pacienty s Waldenströmovou makroglobulinemií a hepatitidou C má proto pestřejší příznaky – způsobuje kožní purpuru, artralgie, Raynaudův fenomén a vaskulitidu postihující kůži, játra, ledviny i periferní nervy (Ševčíková, 2012; Adam, 2008).

Prvním příznakem WM může být i hyperviskozita, jejíž reologické důsledky lze vidět na očním pozadí. Hyperviskozita způsobuje zvýšení krvácení ze sliznic zažívacího traktu, může způsobit poruchy zraku, trombozu retinálních cév, krvácení do retiny, exsudáty a edém papily. To může vést k bolestem hlavy, závratím, poruchám sluchu, diplopii a výjimečně vyústit v kóma či krvácení do CNS.

### 2.3 Základní vyšetření

Základním vyšetřením u WM je průkaz zvýšené koncentrace monoklonálního, ale i celkového imunoglobulinu typu IgM, histologické a imunohistochemické vyšetření kostní dřeně, kterou toto onemocnění typicky postihuje. Ve většině případů je přítomna pouze infiltrace kostní dřeně, v menšině případů jsou přítomna rovněž extramedulární ložiska. Vyšetření kostní dřeně s adekvátní flowcytometrickou analýzou je vyžadováno pro stanovení definitivní diagnózy WM. Zvýšené zastoupení B lymfocytů, identifikovaných pomocí morfologického hodnocení (> 20 %) i průtokové cytometrie (> 5 %), odpovídá spíše WM nežli IgM-MGUS (Ocio, 2011). Při imunofenotypizačním vyšetření B lymfocytů je

Tab. 3 Příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie.

Symptomy	Frekvence výskytu
Patologická únava	70 %
B-symptomy (febrilie a subfebrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti)	20–25 %
Lymfadenopatie, hepatosplenomegalie	15–25 %
Anémie různé etiologie	40 %
Neutropenie a trombocytopenie	Časté
Klinické příznaky hyperviskozity (bolesti hlavy, zhoršení zraku, stavy zmatenosti, epistaxe)	15 %
Hemorhagická diatéza vlivem trombocytopenie v důsledku infiltrace kostní dřeně 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 antidecorinovými protilátkami)	20–25 %
Bing-Neel syndrom – závažné neurologické příznaky při infiltraci CNS lymfoplazmocytárním lymfomem	Velmi vzácné
Akrocyanóza a Raynaudův fenomén – může být důsledkem přítomnosti kryoglobulinu nebo chladových aglutininů	Kryoglobulin u 20 % pacientů, jen 5 % má symptomy.
Chladové aglutininy u 5–10 % pacientů.	
Gastrointestinální problémy v důsledku případné amyloidózy nebo IgM depozit či lokální tumorózní infiltrace	Vzácné
Kožní příznaky: urtika, papuly, dermatitida, vaskulitida různé etiologie	< 5 %
Osteolytická ložiska skeletu	Výjimečné
Častější infekce vlivem hypogamaglobulinemie	Výjimečné

pak pro WM typická přítomnost následujících znaků: CD19<sup>lo</sup>, CD20, CD22<sup>lo</sup>, CD27 a CD25, zatímco znaky CD5, CD23 a CD103 vesměs exprimovány nejsou (Paiva, 2014; Owen, 2014). Velmi často jsou v kostní dřeni nalézány plazmocyty (PC) a plazmablasty, které sice vykazují normální „nemyelomový“ fenotyp (CD19<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), avšak ve většině případů se jedná o klonální buňky vzniklé diferenciací z patologických B lymfocytů (Paiva, 2014). V rámci diferenciální diagnostiky může docházet k fenotypovému překryvu s lymfomem marginální zóny (MZL), tento ovšem mívá slaběji exprimovaný povrchový IgM, heterogenně CD25 a silně CD22 (Paiva, 2014; Owen, 2014). Další B lymfoproliferativní onemocnění

**Tab. 4** Vyšetření prováděná u Waldenströmovy makroglobulinemie.

Wyšetření	Poznámky
<b>Vyšetření kostní dřene</b> Histologické, imunohistochemické vyšetření (trepanobiopsie); Flow-cytometrické vyšetření (slg kappa/ lambda, clg kappa/lambda, slgM, CD19, CD20, CD22, CD23, CD5, CD10, CD25, CD27, FMC7, CD38, CD56, CD103, CD138) <i>Fakultativně:</i> cytogenetické vyšetření – delece 6q- metodou FISH; vyšetření bodové mutace L265P MYD88 (metodou PCR)	Cytologický aspirát obvykle neumožňuje stanovit diagnózu ve všech případech. Upřednostňována je průtoková cytometrie před imunohistochemií. Cytogenetické vyšetření pomůže rozlišit ve sporných případech mnohočetný myelom typu IgM a WM, proto je fakultativně prováděno u pacientů v rámci dif. diagnostiky IgM gamapatií. PCR vyš. MYD88 z periferní krve či kostní dřene může napomoci v rámci dif. dg. nejasné lymfoproliferace.
Stanovení koncentrace polyklonálních imunoglobulinů IgG, IgM, IgA. Stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu (imunofixace) a jeho kvantitativní (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. Pokud kryoglobulin není přítomen, tak při kontrolních odběrech již transport v teplé lázni není nutný. Naopak pokud je kryoglobulin přítomen, musí vzorek krve při každém vyšetření koncentrace MIG, polyklonálních imunoglobulinů i celkové bílkoviny být dopraven do laboratoře při 37 °C.
Krevní obraz s diferenciací leukocytů a absolutním počtem neutrofilů, retikulocyty a základní koagulační vyšetření	
Kompletní biochemické vyšetření v rozsahu: urea, kreatinin, kys. močová, ionty včetně Ca, všechny jaterní enzymy, LDH, celková bílkovina, albumin, beta <sub>2</sub> -mikroglobulin	
Protilátky proti erytrocytům – přímý antiglobulinový test (PAT)	Průkaz tepelných protilátek – autoimunitní hemolytické anémie (AIHA). Průkaz chladových protilátek – nemoc chladových aglutininů.
Při celkové bílkovině nad 100 g/l je nutné vyšetřit oční pozadí	Diagnózu hyperviskozity stanovíme na základě klinických příznaků, průkaz známek hyperviskozity na očním pozadí je indikací k provedení plazmaferézy. Měření viskozity je fakultativní, indikace plazmaferézy se nezakládá na hodnotě viskozity, ale na klinických příznacích a nálezů na očním pozadí.
Sérologie hepatitid A, B, C	Kryoglobulinemie II. typu může být asociována s hepatitidou typu C.
Klinické vyšetření s cílem detekovat polyneuropatii, případně její verifikace pomocí EMG	Neuropatie může být důsledkem amyloidových depozit anebo přímé vazby monoklonálního imunoglobulinu typu IgM na struktury nervů či svalů. Vyšetřují se protilátky proti glykoproteinu asociovanému s myelinem, anti-MAG protilátky.

s produkcí IgM pak lze vyloučit na základě fenotypu, např. CD10<sup>+</sup> folikulární lymfom (FL) či CD5<sup>+</sup> chronické B lymfocytární leukemie (B-CLL). Přestože v nízkém počtu případů byla u WM zaznamenána vysoká exprese CD5, nepřítomnost buněk CD20<sup>dim</sup>sIg<sup>lo</sup> či FMC7 B-CLL vyloučila (Paiva, 2014).

Cytogenetické vyšetření je možné provést a může být užitečné v diagnostice onemocnění, ale jeho výsledky nejsou pro stanovení diagnózy zásadní a neovlivňují terapii. Delece chromozomu 6q je nejčastější cytogenetickou abnormalitou u WM, je přítomna u 50 % pacientů, její vliv na celkové přežití je však prozatím nejasný (Owen, 2014).

Pokud je stanovena diagnóza WM, pak je nutné provést komplexní vyšetření, jehož cílem je dokumentovat rozsah nemoci a detekovat případné komplikace. Rozsah doporučených vyšetření je uveden v tabulce 4.

Monitorování koncentrace MIG IgM by mělo být prováděno vždy ve stejné laboratoři a za použití stejné metodologie. U části pacientů s WM může dojít k transformaci do difuzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL), v těchto případech je doporučována biopsie tkáně (nejčastěji lymfatické uzliny) a histologická verifikace. Monoklonální imunoglobulin typu IgM se může vyskytovat i u dalších lymfoproliferací (Adam, 2007).

V případě, že nelze provádět monitorování koncentrace MIG pomocí standardních parametrů, lze využít vyšetření volných lehkých či těžkých řetězců (FLC nebo HLC).

Rentgenové vyšetření skeletu ve stejném rozsahu jako u mnohočetného myelomu se provádí jen v případě klinického podezření na postižení skeletu.

PET-CT vyšetření přináší informace jak o postižení kostí, tak o mimokostních projevech, tj. přítomné lymfadenopatii anebo splenomegalii či hepatomegalii (Banwait, 2011).

Vyhodnocování léčebné odpovědi se obvykle provádí na základě vývoje koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM.

V případě klinického obrazu polyneuropatie, typicky převážně periferního typu, je vhodné odebrat protilátky proti nervovým strukturám (anti-MAC protilátky, anti-GM protilátky), dále provést neurologické vyšetření a EMG vyšetření a vyloučit jiné příčiny neuropatie, včetně AL amyloidózy.

#### 2.4 Prognóza a vzorový zápis diagnózy WM

Waldenströmová makroglobulinemie je nemoc s poměrně příznivou prognózou. Udávaný medián celkového přežití je 6,4 roku (Adam, 2007; Owen, 2014).

Osud nemocných je však velmi různorodý a více informací o prognóze u konkrétního pacienta nám mohou poskytnout prognostické indexy. Nejvýznamnějším z nich je *Mezinárodní prognostický skórovací systém pro WM (ISSWM)*, který je založen na hodnocení 5 klíčových parametrů, kterými jsou – věk, hodnota hemoglobinu, počet trombocytů, sérové koncentrace beta<sub>2</sub>-mikroglobulinu a MIG (Morel, 2009), podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

**Doporučený zápis diagnózy WM** by měl být v následujícím formátu: C88.0 Morbus Waldenström/Waldenströmová makroglobulinemie – asymptomatický/symptomatický; datum diagnózy, riziko dle ISSWM nízké/intermediární/vysoké; rozsah postižení (CT trupu/USG periferních uzlin v době stanovení diagnózy/relapsu); indikace k léčbě (hyperviskozita, nemoc chladových aglutininů, symptomatická kryoglobulinemie, IgM mediovaná neuropatie, lymfadenopatie, organomegalie, anémie s hemoglobinem < 100 g/l, trombocytopenie < 100 x 10<sup>9</sup>/l).

#### 2.5 Závěrečná doporučení k diagnostické části

**a) Monitorování koncentrace MIG IgM by mělo být prováděno v jedné laboratoři a za použití vždy stejné metodologie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

**b) Vyšetření kostní dřeně, nejlépe trepanobiopsie s adekvátní imunofenotypizační analýzou, je nezbytné pro stanovení diagnózy WM (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

**c) Biopsie tkáně je doporučována u všech pacientů se suspektní histologickou transformací (u části nemocných s WM může dojít k transformaci do DLBCL) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

**d) U pacientů se symptomatickou periferní neuropatií je doporučováno vyšetření anti-MAC protilátek (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

**e) Provedení CT vyšetření (hrudníku, břicha, pánve) je doporučováno u všech symptomatických pacientů před zahájením chemoterapie (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

**f) Cytogenetická analýza a další genomická vyšetření jsou v rámci rutinní diagnostiky MW prozatím spíše fakultativní (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). PCR vyšetření mutace MYD88 genu může napomoci v rámci diferenciální diagnostiky WM. Další hodnocení prognostického významu genomických změn a chromozomálních aberací je vhodné, optimálně v rámci prospektivních klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

### 3 OBECNÉ INFORMACE O LÉČBĚ

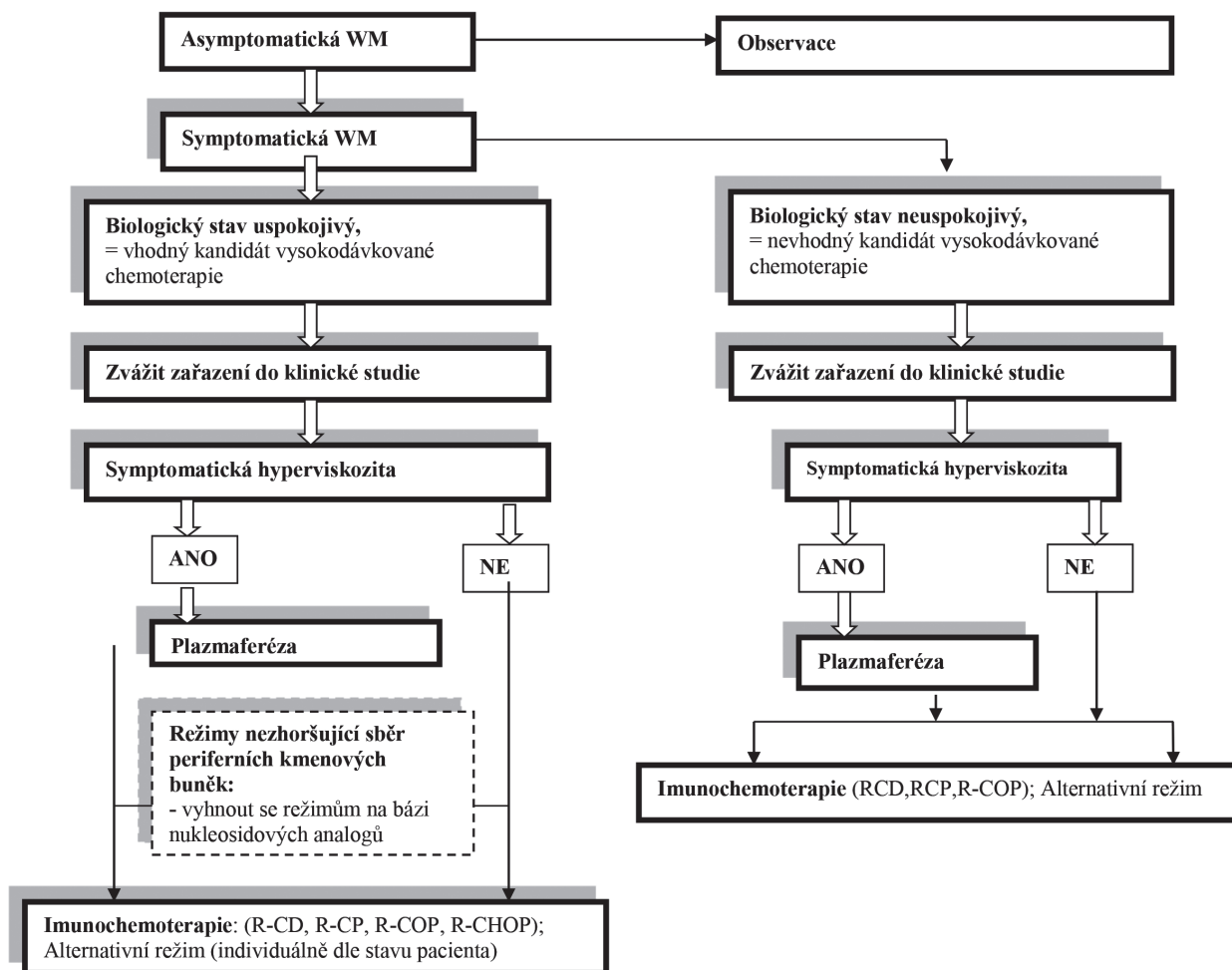
#### 3.1 Indikace k léčbě

Současné léčebné možnosti (chemoterapie i cílená léčba) mají potenciál dosáhnout léčebné odpovědi (remise nemoci) u velkého počtu nemocných. U většiny nemocných však není možná úplná eliminace maligního klonu a tedy dosažení úplného uzdravení. Nemoc obvykle po remisi, trvající řádově měsíce či roky, opět recidivuje a vyžaduje další léčbu. Proto se u Waldenströmovy makroglobulinemie v současné době doporučuje asymptomatické nemocné pouze sledovat a se zahájením léčby vyčkávat až do prvních klinických projevů (Johnson, 2006; Owen, 2014).

Tab. 5 Mezinárodní prognostický skórovací systém pro nemocné s Waldenströmovou makroglobulinemií – ISSWM (Morel, 2009).

Rizikové faktory	Skóre
Věk > 65 let	1
Hg ≤ 115 g/l	1
Trombocyty ≤ 100 x 10 <sup>9</sup> /l	1
Beta <sub>2</sub> -mikroglobulin > 3 mg/l	1
IgM > 70 g/l	1
Skóre	0-1 (věk do 65 let)    2 nebo věk > 65 let    ≥ 3
	Nízké    Intermediární    Vysoké
5leté celkové přežití (%)	87    68    36
Medián přežití (měsíce)	143    99    44

**Schéma 1.** Primoléčba Waldenströmovy makroglobulinemie.



**Indikací k zahájení léčby Waldenströmovy makroglobulinemie jsou:**

- klinické příznaky a projevy hyperviskozity (neurologické nebo oční projevy),
- symptomatická periferní neuropatie,
- symptomatická kryoglobulinemie,
- cytopenie (koncentrace hemoglobinu pod 100 g/l a/nebo počet trombocytů pod 100 x 10<sup>9</sup>/l,
- velká („bulky“) lymfadenopatie nebo organomegalie nebo známky transformace ve velkobuněčný B-lymfom,
- nebo jiné projevy onemocnění, které jsou natolik závažné, že vyžadují zahájení léčby (febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti, patologická únava, neuropatie či jiné poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem).

Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM není sama o sobě indikací k zahájení léčby, nicméně

pokud by koncentrace dosáhla 50 g/l, doporučuje se pátrat po možných projevech hyperviskozity (krvácení z nosu a z dásní, zhoršení vizu, bolesti hlavy, závratě, ataxie a změny psychiky). Vždy je nutné provést vyšetření očního pozadí. Pokud jsou přítomny klinické příznaky hyperviskozity, je akutně indikována plazmaferéza.

**3.2 Volba optimální léčby**

Při volbě léčby je nutno zodpovědět následující otázky:

Umožňuje věk a stav pacienta případnou vysoko-dávkovanou chemoterapii při neúspěchu klasické chemoterapie? Pokud ano, pak je nutné omezit dávky alkylačních cytostatik a v rámci léčby první linie by neměla být podávána purinová analoga.

Má pacient závažnou cytopenii (neutropenii anebo trombocytopenii)? Pokud ano, pak zvolit takovou léčbu, která cytopenii neprohloubí a nezpůsobí tak závažné komplikace.

Potřebuje pacient rychlý nástup léčebné odpovědi? Pokud ano, pak zvolit léky, po nichž dochází k rychlému poklesu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu.

Je přítomna klinicky symptomatická hyperviskozita či jiné komplikace způsobené monoklonálním imunoglobulinem? Pokud ano, je nutno léčbu začít terapeutickou plazmaferézou (Johnson, 2006).

Skutečnost, že Waldenströmova makroglobulinemie je velmi vzácným onemocněním s relativně dlouhým přežitím nemocných, limituje organizování velkých klinických studií. Proto informace o účinnosti léčby máme z menších studií, které obvykle hodnotí pouze počet léčebných odpovědí a délku remise, zatímco studie fáze III, které by srovnávaly vliv léčebných postupů na délku celkového přežití, jsou ojedinělé.

Léčebný algoritmus pro primoléčbu WM je uveden ve schématu 1, léčebný algoritmus pro léčbu relapsu či refrakterní WM je uveden ve schématu 2.

### 3.3 Hodnocení léčebných odpovědí

Hodnocení účinku léčby u WM vychází z posuzování vývoje koncentrace MIG, ale i dalších klinických parametrů – lymfadenopatie či organomegalie. Kritéria dosažení léčebných odpovědí u WM jsou přehledně uvedena v tabulce 6.

## 4 PŘEHLED LÉČEBNÝCH MOŽNOSTÍ

### 4.1 Glukokortikoidy

Podání běžných dávek prednizonu (do 1 mg/kg) nezvyšuje počet léčebných odpovědí ani neprodlužuje délku přežití. Běžné dávky prednizonu jsou však účinné u pacientů s autoimunitní hemolytickou anémií, případně kryoglobulinemií II. typu, ale již ne u nemoci chladových aglutininů (Dimopoulos, 2005a; Björkholm, 2004).

Vysoké dávky glukokortikoidů, konkrétně dexametazonu, však potlačily chorobu a navodily léčebnou odpověď u pacientů, u nichž pro cytopenii nepřipadala v úvahu léčba alkylačními cytostatiky (O'Reilly, 1967; Jane, 1988).

### 4.2 Klasická cytostatika

Dříve standardním léčebným postupem u Waldenströmovy makroglobulinemie bylo podávání chlorambucilu. Léčebná odpověď při léčbě chlorambucilem nastupuje u nemocných s WM pomalu, interval do dosažení maximální léčebné odpovědi se pohybuje v rozmezí 9–18 měsíců. Počet celkových léčebných odpovědí po chlorambucilu kolísá kolem 50–60 %, kompletní remise je touto léčbou dosažena výjimečně. Nebyl prokázán rozdíl mezi léčebnými efekty kontinuální (0,1 mg/kg/den dlouhodobě) a intermitentní

(0,3 mg/kg/den 7 dní v 6týdenních intervalech) aplikace chlorambucilu. Medián celkového přežití byl v obou skupinách 5,4 roku, medián intervalu od randomizace do dosažení objektivní léčebné odpovědi byl 18 měsíců a medián trvání remise 26 měsíců (Kyle, 2000).

Optimální délka podávání chlorambucilu není známa. V některých studiích byl podáván do dosažení maximálního efektu, v jiných studiích byl podáván fixně po dobu 1 až 2 let. Nebylo prokázáno, že by podávání chlorambucilu v rámci udržovací léčby mělo jakýkoliv přínos (Dimopoulos, 2005a). Monoterapie chlorambucilem je v současné době již překonaným standardem minulého století.

### 4.3 Purinová analogy

Do skupiny purinových analog patří fludarabin, 2-chlorodeoxyadenosin a pentostatin. V klinických studiích byl dominantně používán fludarabin.

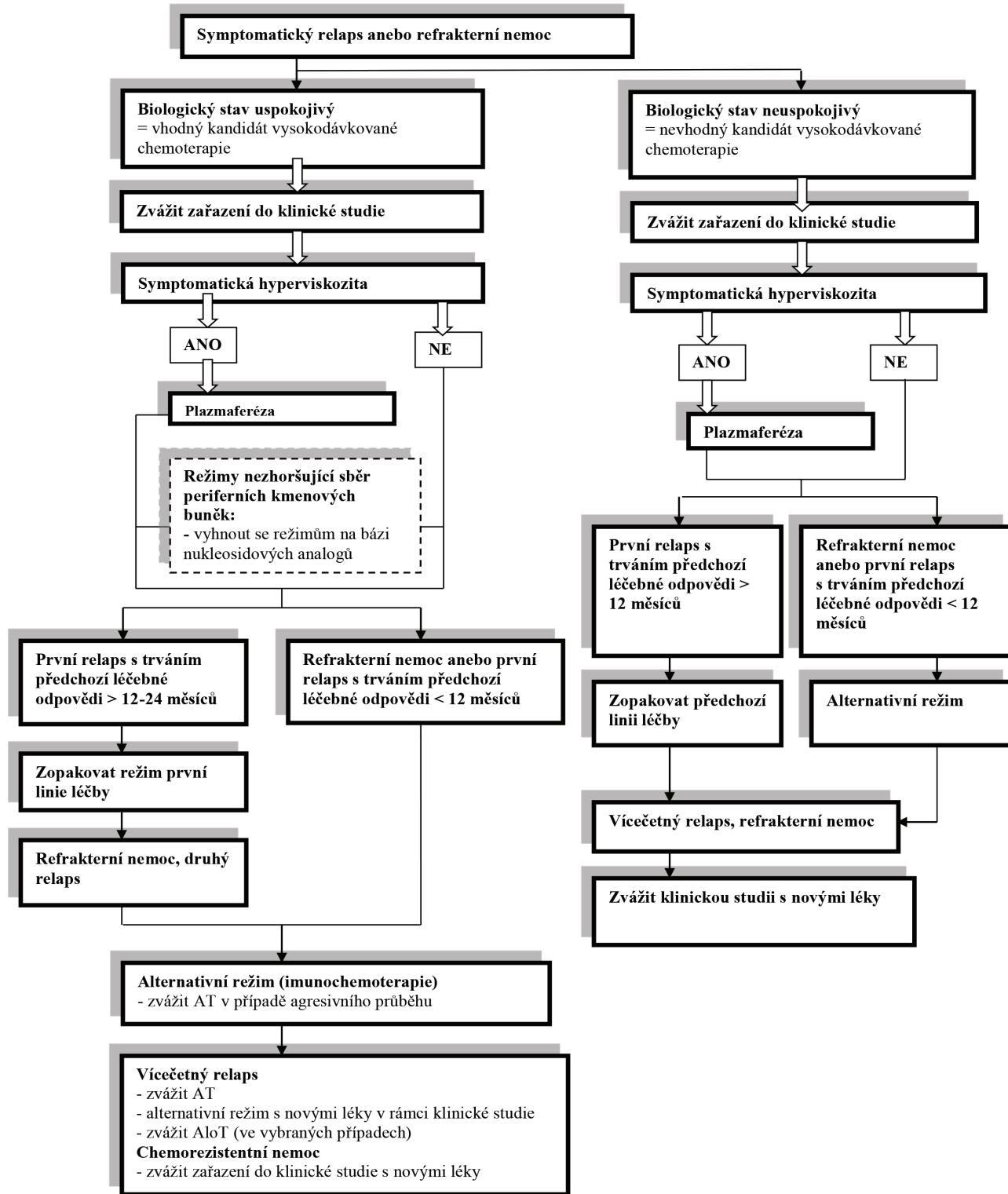
#### 4.3.1 Fludarabin

##### 4.3.1.1 Fludarabin v monoterapii

Klinická studie testující fludarabin v monoterapii jak u relabujících, tak u dříve neléčených nemocných s WM, je studie zahrnující 182 nemocných. Celkový počet léčebných odpovědí dosáhl 38–40 % u nově diagnostikovaných (118 pacientů) a 33 % u pacientů dříve léčených (64 nemocných). Kompletní remise byly dosaženy výjimečně, pouze ve 3 % případů. Medián bezpříznakového a celkového přežití byl 43 resp. 84 měsíců (Dhodapkar, 2003). V literatuře lze najít dvě prospektivní randomizované studie, v nichž byly porovnány výsledky léčby fludarabinem v monoterapii se staršími léčebnými postupy. Randomizované srovnání léčby prvního relapsu fludarabinem a režimu CAP (cyklofosamid, adriamycin a prednizon) u 92 nemocných prokázalo lepší léčebnou odpověď po fludarabinu 30 % versus 11 % po režimu CAP ( $p = 0,019$ ). Medián trvání léčebné odpovědi byl 19 versus 3 měsíce ( $p < 0,01$ ). Mezi mediány celkového přežití nebyl signifikantní rozdíl, 41 versus 45 měsíců. Nepřítomnost rozdílu v délce přežití souviselo s tím, že pacienti nereagující na léčbu CAP byli následně rovněž léčeni fludarabinem (Leblond, 2001).

V roce 2013 byla publikována randomizovaná studie srovnávající perorální terapii chlorambucilem a fludarabinem u pacientů s dosud neléčenou WM, do této klinické studie bylo zařazeno 339 pacientů s WM. Tato studie prokázala efektivitu obou léků (celková léčebná odpověď 48 % pro fludarabin a 39 % pro chlorambucil), pacienti léčení fludarabinem měli však signifikantně lepší dobu do progresu a delší celkové přežití. Sekundární malignity byly frekventovanější ve skupině léčené chlorambucilem (Leblond, 2013).

Schéma 2. Léčba relapsu/refrakterní Waldenströmovy makroglobulinemie.



Z výsledků obou srovnávacích studií se odvíjí doporučení pro volbu fludarabinového režimu při léčbě prvního či dalšího relapsu. V iniciální léčbě je nutné současné použití léku s rychle nastupující léčebnou odpovědí. Výsledky léčby fludarabinem v menších skupinách pacientů byly uvedeny v přehledu publikovaném již dříve (Adam, 2008). Dle výsledků těchto klinických studií má monoterapie fludarabinem vyšší počet léčebných odpovědí než klasická léčba chlorambucilem nebo kombinací alkylačního cytostatika, antracyklinu a prednizonu.

Důležité je poznání, že léčba fludarabinem v monoterapii či v kombinaci může mít za následek jen velmi pozvolna se rozvíjející léčebnou odpověď, maximální léčebná odpověď se může dostavit až několik měsíců po posledním cyklu léčby (Leblond, 1998).

#### 4.3.1.2 Fludarabin v kombinaci s alkylačním cytostatikem

Kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem přináší vyšší počet léčebných odpovědí než fludarabin v monoterapii. Studie z posledních let popisují u dříve neléčených osob dosažení léčebné odpovědi až v 85 % případů, u relabujících nemocných a nemocných refrakterních na alkylační cytostatika je počet dosahovaných léčebných odpovědí o něco nižší, v rozmezí 55–89 % (Leblond, 1998; Dimopoulos, 2003; Tamburini, 2005; Tam, 2005; Tam, 2006a; Weber, 2003; Tedeschi, 2012).

Podobně i další větší studie testující fludarabin + cyklofosfamid, navíc ještě s rituximabem, prokázaly sice vysoký počet léčebných odpovědí, ale nepřehlédnutelnou toxicitu. Ve studii zveřejněné roku 2012 autoři léčili touto kombinací 43 pacientů a dosáhli 79 % léčebných odpovědí, z toho 11,6 % kompletních a 20,9 % velmi dobrých parciálních remisí. Nicméně závažná neutropenie 3. a 4. stupně dle WHO klasifikace se objevila u 45 % nemocných v průběhu léčby, po jejím ukončení mělo 19 nemocných (44 %) dlouhotrvající neutropenii a u 3 nemocných se v průběhu dalšího sledování rozvinul MDS (Tedeschi, 2012).

#### 4.3.2 Zhodnocení přínosu purinových analogů

Purinová analogia dosahují zvláště v kombinaci s dalšími léky vyšší počet léčebných odpovědí, než dosahovala monoterapie cyklofosfamidem či chlorambucilem. Maximální léčebné odpovědi je obvykle dosaženo po 3–6 měsících, ale v 17 % případů byla maximální odpověď popsána opožděně, po 6 a v 5 % až po 12 měsících. Celkové pětileté přežití a bezpříznakové přežití dosahuje při této léčbě 62 % resp. 49 % nemocných. Hlavním nežádoucím účinkem této léčby je myelosuprese. Léčba purinovými analogy zmenšuje naději na úspěšný sběr kmenových buněk krvetvorby pro následnou vyso-

kodávkovanou chemoterapii. Purinová analogia dále způsobují i dlouhodobý pokles T-lymfocytů (jak CD4+, tak i CD8+), vedou tak ke snížení efektivity buněčné imunity a zvýšení rizika vzniku oportunních infekcí.

Purinová analogia, zvláště pokud jsou podávána s alkylačními cytostatiky, poškozují DNA a zároveň inhibují její opravy. V literatuře lze najít sporadické zprávy o vyšší incidenci transformace WM do „high grade“ ne Hodgkinského lymfomu, o vzniku sekundárního myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukemie. Incidence transformace do ne Hodgkinského lymfomu se v několika retrospektivních studiích pohybovala mezi 4,7 až 8,0 % a incidence transformace do MDS/AML mezi 1,4 až 8,9 %, což je frekvence vyšší než při jakékoliv jiné léčbě (Tedeschi, 2012; Tam, 2006b; Leleu, 2007; Souchet-Compain, 2013a). Proto je vždy nutné pečlivě zvažovat přínos a rizika této léčby pro nemocného (Souchet-Compain, 2013b).

## 4.4 Rituximab

### 4.4.1 Rituximab v monoterapii

Rituximab v monoterapii (podání 1x týdně po dobu 4 týdnů) dosahuje 30–60 % léčebných odpovědí. Léčebná odpověď nastupuje relativně pomalu, časový interval do maximální odpovědi od zahájení léčby obvykle přesahuje 3 měsíce. Kompletní remise jsou při monoterapii vzácné a mediány délky léčebné odpovědi se pohybují mezi 7–9 měsíci u osob již dříve léčených resp. dosahují až mediánu 27 měsíců u osob dříve neléčených. Ale i pacienti, kteří nesplňují kritéria parciální remise, mají často z této léčby prospěch, neboť vlivem léčby dojde ke zlepšení parametrů krevního obrazu.

V největší publikované studii využívající léčebného efektu 4 aplikací rituximabu v týdenních intervalech (69 osob) bylo dosaženo léčebné odpovědi (nejméně PR) u 52 %, přičemž podskupiny dříve neléčených a léčených pacientů se počtem léčebných odpovědí nelišily. Medián délky léčebné odpovědi u neléčených osob dosáhl 27 měsíců (Gertz, 2004).

V další podobné studii u 26 již dříve léčených pacientů bylo zaznamenáno 48 % parciálních remisí a 17 % menších léčebných odpovědí po aplikaci 8 infuzí rituximabu. Medián intervalu do dosažení 50% léčebné odpovědi byl 7 měsíců, do dosažení maximální léčebné odpovědi pak 17 měsíců. Při mediánu sledování 29 měsíců došlo k progresi pouze u dvou pacientů (Treon, 2005b).

Překvapivým jevem při monoterapii rituximabem byl dočasný vzestup koncentrace monoklonálního IgM a zvýšení viskozity po léčbě („IgM flare“). Pod výchozí hodnotu se monoklonální IgM dostal ve většině případů do 4 měsíců. Předpokládá se, že apoptóza patologických buněk navozená léčbou má za následek uvolnění

monoklonálního IgM do oběhu. Léčebné odpovědi byly méně časté ve skupině s tímto vzestupem (28 %) než ve skupině nemocných bez vzestupu (80 %). Tento jev nebyl pozorován při aplikaci rituximabu spolu s chemoterapií (Ghobrial, 2004). Rituximab v monoterapii tedy nemá vyšší počet léčebných odpovědí než klasická chemoterapie. Proto se používá dominantně v kombinaci s chemoterapií, v monoterapii se podává pouze při léčbě autoimunitních komplikací (hemolytická anémie, nemoc chladových aglutininů), případně u monoklonálním IgM vyvolané neuropatie.

#### 4.4.2 Rituximab v kombinaci s alkylačními cytostatiky a antracyklíny

Vzhledem k tomu, že rituximab je u WM aktivní a přitom nemyelosupresivní lék, je vhodné jej kombinovat s chemoterapií. Podobně jako u jiných maligních lymfomů, i zde se projevil aditivní efekt rituximabu, který vede k výraznému zvýšení počtu léčebných odpovědí. Kombinovanou léčbou je možné dosáhnout podstatně vyššího počtu léčebných odpovědí s nezanedbatelným počtem kompletních remisí.

Kombinace CHOP (cyklofosfamid, adriamycin, vincristin a prednison) je dlouhodobě používán pro léčbu vysoce i nízce agresivních lymfomů. Protože WM/lymfoplazmocytární lymfom patří do skupiny nízce agresivních lymfomů, je pochopitelné, že pacienti

s touto chorobou byli léčeni touto kombinací, případně režimem R-CHOP. V největší takové studii bylo randomizováno celkem 69 pacientů, z toho hodnotitelných bylo 64 nemocných. Pacienti léčení režimem R-CHOP měli signifikantně vyšší počet léčebných odpovědí a podstatně delší remise než ve skupině bez rituximabu. Přitom mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků (Buske, 2009).

Přínos přidání rituximabu k chemoterapii založené na alkylačním cytostatiku, případně dalších cytostatikách, u WM potvrdily i další studie (Dimopoulos, 2007; Treon, 2005a). Trojkombinací cyklofosfamid, dexametazonu a rituximabu (režim DRD) bylo dosaženo léčebné odpovědi u 74 % léčených a dvouleté přežití bez progresu bylo 67 %, přitom pouze u 9 % pacientů byla pozorována neutropenie stupně 3 (Dimopoulos, 2007).

#### 4.4.3 Rituximab v kombinaci s purinovými analogy

Také účinek purinových analog lze dále prohloubit a prodloužit přidáním rituximabu (Weber, 2003; Treon, 2002; Tedeschi, 2007). Kombinace rituximabu, purinového analogu a alkylačního cytostatika dosahují vysokého počtu léčebných odpovědí v rozpětí 50–94 %. Nicméně tato léčba je spojena s vyšším výskytem MDS. Proto jsou purinová analogu u WM obvykle doporučována až pro léčbu relapsu nemoci.

Tab. 6 Definice léčebných odpovědí u Waldenströmovy makroglobulinemie (Owen, 2013).

Kompletní remise (CR)	Vymizení MIG typu IgM – negativní imunofixace; je nutné opakované potvrzení tohoto výsledku nejméně po 6 týdnech od první negativity. Normální celková koncentrace imunoglobulinu typu IgM. Při vyšetření kostní dřeně nesmí být přítomen klon maligních buněk WM. Vymizení případné extramedulární choroby, lymfadenopatie či splenomegalie, pokud byly při zahájení léčby přítomné. Vymizení případných dalších příznaků provázejících WM.
Velmi dobrá parciální remise	MIG typu IgM je stále prokazatelný imunofixací. Pokles koncentrace MIG nejméně o 90 % oproti hodnotě před léčbou. Extramedulární projevy nemoci přítomné při zahájení léčby kompletně vymizely. Nejsou přítomny žádné známky aktivity onemocnění.
Parciální remise (PR)	Pokles MIG typu IgM nejméně o 50 %, ale méně než o 90 % oproti hodnotě přítomné před zahájením léčby. Zmenšení případné lymfadenopatie či organomegalie, pokud byla přítomna na počátku léčby. Žádné příznaky aktivity nemoci.
Malá léčebná odpověď (MR)	Pokles koncentrace MIG typu IgM nejméně o 25 % a méně než o 50 % oproti hodnotě před zahájením léčby. Žádné nové příznaky aktivity nemoci.
Stabilní nemoc (SD)	Odchylka koncentrace MIG typu IgM menší než o 25 % oproti hodnotě před zahájením léčby. Bez progresu lymfadenopatie, organomegalie nebo cytopenie, pokud byly přítomny před zahájením léčby. Žádné nové příznaky aktivity nemoci.
Progrese nemoci	Vzestup koncentrace MIG typu IgM nejméně o 25 % původní hodnoty před zahájením léčby potvrzený dalším měřením. Progrese klinicky důležitých příznaků souvisejících s aktivitou onemocnění (anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfadenopatie/organomegalie, nebo symptomů, které zřetelně souvisí s WM).

Treon s kolegy (Treon, 2009a) popsali po kombinaci fludarabin+rituximab dosažení celkové léčebné odpovědi (více než PR) u 86 % pacientů s WM, s mediánem doby do progresu 51 měsíců.

## 5 DALŠÍ LÉČEBNÉ ALTERNATIVY

### 5.1 Bortezomib

#### 5.1.1 Bortezomib v monoterapii relabující či rezistentní choroby

Celkem tři klinické studie testovaly účinek monoterapie bortezomibem u pacientů s recidivující či rezistentní formou WM. V této indikaci navodil 60–85 % celkových léčebných odpovědí (včetně MR) a 41–60 % parciální remisí. Pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byl velmi rychlý, po prvních dvou cyklech poklesl o více než 25 % výchozí hodnoty (Dimopoulos, 2005b; Treon, 2007; Chen, 2007; Chen, 2009).

#### 5.1.2 Bortezomib v kombinované léčbě relabující či rezistentní choroby

Poté, co byla prokázána účinnost bortezomibu v monoterapii, byly zahájeny klinické studie ověřující jeho účinek u pacientů s rezistentní či refrakterní nemocí v rámci kombinované léčby. V klinické studii s 37 pacienty byl bortezomib podáván 1x týdně v dávce 1,6 mg/m<sup>2</sup> a rituximab 1x měsíčně. Počet celkových léčebných odpovědí včetně MR dosahoval 81 %, přitom 46 % bylo parciálních a 5 % kompletních remisí. Medián intervalu do progresu činil 16,4 měsíce (Ghobrial, 2010a).

#### 5.1.3 Bortezomib v iniciační léčbě

Po prokázání účinnosti bortezomibu v rámci druhé léčebné linie byly zahájeny klinické studie, v rámci nichž byl bortezomib použit pro primoterapii WM. V kanadské studii bylo celkem 12 pacientů léčeno bortezomibem v monoterapii. Z nich se celkem 25 % dostalo nejméně do parciální remise (Chen, 2007; Chen, 2009).

Pro další zvýšení účinnosti léčby použil Treon u 23 pacientů kombinovanou léčbu bortezomibem, rituximabem a dexametazonem. Celkový počet léčebných odpovědí včetně MR byl 96 %, parciální remisí či lepší léčebnou odpověď dosáhlo 83 %, kompletní remise či téměř kompletní remise (near CR) pak 22 % nemocných. Po dvou letech zůstávalo 18 z 23 pacientů stále v remisí (Treon, 2009b).

Vzhledem k tomu, že dle klinických zkušeností je podávání bortezomibu pouze 1x týdně spojeno s menší neurotoxicitou, ale se stejnou účinností, tak skupina European Myeloma Network zorganizovala klinickou studii testující bortezomib, rituximab a dexametazon (BRD) u dříve neléčených nemocných (60 pacientů). Na léčbu pozitivně reagovalo celkem 85 % (3 % CR, 7 % VGPR, 58 %

PR, 17 % MR). Medián intervalu do progresu (PFS) byl 42 měsíců, 3leté trvání léčebné odpovědi dosáhlo 70 % a 3letého celkového přežití 81 % léčených. Léčba kombinací bortezomibu, rituximabu a dexametazonu se vyznačuje velmi rychlým nástupem léčebné odpovědi, dobrou tolerancí léčby, která není myelotoxická a dosahuje vysokého počtu dlouhodobých léčebných odpovědí. Bortezomib je velmi účinný i u nemocných s hyperviskozitou, protože rychle redukuje koncentraci monoklonálního imunoglobulinu (Dimopoulos, 2010a; Ghobrial, 2010b).

Informace o nižší neurotoxicitě při stejné účinnosti při podávání bortezomibu 1x týdně byla základem i další studie, která prověřovala účinnost bortezomibu v dávce 1,6 mg/m<sup>2</sup> podávanou 1x týdně (den 1, 8 a 15) v 28denních cyklech při celkovém počtu 6 cyklů. V prvním a ve čtvrtém cyklu (měsíce) léčby byl aplikován rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i. v. 1x týdně. Celkově bylo u 26 dříve neléčených pacientů dosaženo 88 % léčebných odpovědí včetně MR, 58 % bylo PR a 8 % nCR nebo CR. Celkem 79 % léčených bylo déle než 1 rok od ukončení léčby bez známky recidivy nemoci (Marchand, 2011).

Na základě výsledků uvedených klinických studií fáze II uvádějí některá mezinárodní doporučení bortezomib jako lék vhodný pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie (Dimopoulos, 2009; Dimopoulos, 2010b). Jeho nevýhodou jsou jeho neurotoxické účinky (Dimopoulos, 2013). Jiní autoři doporučují bortezomib používat u WM prozatím pouze v rámci klinických studií (Owen, 2014).

### 5.2 Bendamustin

Vzhledem k tomu, že fludarabin má svá rizika, je žádoucí najít další lék do kombinace k rituximabu, který by měl dobrý efekt a menší toxicitu než fludarabin. V posledních letech se u nízké agresivních lymfoproliferací a u mnohočetného myelomu osvědčil dříve málo používaný bendamustin, který přináší lepší výsledky než klasická alkylační cytostatika a jeho akutní i pozdní toxicita je akceptovatelná (Vidal, 2012).

K dispozici je popis výsledků jeho využití u souboru 30 nemocných s refrakterní či relabující formou WM, kteří byli léčeni bendamustinem v kombinaci s rituximabem (90 mg/m<sup>2</sup> i. v. den 1, 2) a rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> i. v. den 1 nebo 2) cyklu. Celkový počet léčebných odpovědí byl 83,3 %, z toho 5 pacientů dosáhlo VGPR a 20 PR (Treon, 2011).

Kombinace bendamustinu a rituximabu se jeví jako nadějná pro použití u nově diagnostikované WM. Rummel a kol. (Rummel, 2013) publikovali vysokou léčebnou odpověď 86 % v souboru 116 pacientů.

V roce 2013 byly k dispozici výsledky jen jedné studie srovnávající léčbu R-CHOP versus R-bendamustin.

Celkem 22 pacientů bylo léčeno bendamustinem a rituximabem a 19 chemoterapií R-CHOP. Obě skupiny měly stejný počet léčebných odpovědí, 95 %. Medián bezpříznakového přežití byl však signifikantně delší ve skupině léčené bendamustinem. Ve skupině léčené 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 (18 %) pacientů v bendamustinové skupině a u 11 (58 %) ve skupině léčené R-CHOP, přičemž v bendamustinové skupině bylo méně nežádoucích účinků (Rummel, 2013). Z uvedeného vyplývá, že kombinace bendamustinu s rituximabem dosahuje vysokého počtu léčebných odpovědí jak u nově zjištěné WM, tak i u relabující či refrakterní WM.

## 6 TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

Výsledky některých klinických studií, především u pacientů s relapsem WM, prokázaly, že autologní transplantace krvetvorných buněk (SCT) je i u WM užitečná a bezpečná terapie (udávaná mortalita bez souvislosti s relapsem v 1 roce je 5 %), která vede k prodloužení bezpříznakového období, ale nevede k vyléčení (Gertz, 2012; Owen, 2014; Bachanova, 2012; Kyriakou, 2010a). Informace o vysokodávkové chemoterapii lze čerpat z četných malých studií a pak z několika větších analýz. Použity přitom byly jak přípravné režimy používané pro folikulární lymfomy, tak pro mnohočetný myelom (Adam, 2014).

Chemosenzitivní onemocnění je důležitým prediktorem léčebné odpovědi a SCT by neměla být prováděna u refrakterního onemocnění. Pouze menší skupina s relapsem WM je vhodná k provedení autologní SCT, zde je nutno zohlednit věk, přítomnost komorbidit a indolentní průběh u většiny pacientů s tímto onemocněním. U autologní SCT je udáván medián bezpříznakového období (PFS) 4 roky a celkové přežití v 5 letech 60 % (Kyriakou, 2010a; Gertz, 2012).

U pacientů, kteří jsou potenciálními kandidáty pro autologní SCT, by neměla být podávána purinová analoga, jelikož tyto léky mohou negativně ovlivnit úspěšnost následného sběru periferních krvetvorných buněk (Owen, 2014).

Provedení autologní SCT je tak dnes doporučováno u mladších pacientů v dobrém klinickém stavu, kteří mají chemosenzitivní relaps onemocnění a krátkou dobu trvání první remise (méně než 2 roky) (Owen, 2014).

V literatuře lze nalézt jen limitované množství dat o provedení alogenní SCT u WM. Alogenní transplantace přináší navíc případný benefit „graft versus lymfoma“ efektu, u některých pacientů lze dosáhnout dlouhodobé kontroly nemoci. Mortalita související s léčbou dosahuje u alogenní SCT 23 % pro režimy s redukovanou intenzitou a 33 % pro myeloablativní režimy, u 45–50 % pacientů je

**Tab. 7** Přehled doporučených léčebných režimů u WM (obsahuje jen vybrané režimy).

<p><b>Režim DRC</b> (Dimopoulos, 2007)  <b>Složení:</b> rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.;                      cyklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. 2x denně den 1.–5.,                      dexametazon 20 mg i.v. den 1. před aplikací rituximabu  <i>Opakování cyklu: á 3 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8</i></p>
<p><b>Režim DRC</b> (verze CMG junior – do 65 let věku)  <b>Složení:</b> rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.;                      cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1. a 15.,                      dexametazon 20 mg p.o. den 1.–4. a den 15.–18.  <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8</i></p>
<p><b>Režim DRC</b> (verze CMG senior – nad 65 let věku)  <b>Složení:</b> rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.;                      cyklofosfamid 600 mg inf. i.v. den 1. a 15. nebo cyklofosfamid 50 mg p.o. denně,                      dexametazon 20 mg p.o. den 1.–4. a den 15.–18.  <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8</i></p>
<p><b>Režim R-CHOP</b> (Buske, 2009)  <b>Složení:</b> rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.;                      cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.;                      doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.;                      vincristin 2 mg i.v. den 1.;                      prednizon 100 mg denně p.o. den 1.–5.  <i>Opakování cyklu: á 3 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8</i></p>
<p><b>Režim BR (rituximab+bendamustin)</b> (Rummel, 2013)  <b>Složení:</b> rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.,                      bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1. a den 2.;  <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6</i></p>
<p><b>Režim FR (rituximab+fludarabin)</b> (Treon, 2009)  <b>Složení:</b> rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.;                      fludarabin 25–30 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1. až den 5.  <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 4 až 6</i></p>
<p><b>Režim FCR (rituximab+cyklofosfamid+fludarabin)</b> (Tedeschi, 2012)  <b>Složení:</b> rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1.;                      fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1. až den 3.;                      cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. den 1. až den 3.  <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 4 až 6</i></p>
<p><b>Režim rituximab v monoterapii</b> (Treon, 2005)  <b>Složení:</b> rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> inf. i.v. – aplikace v týdenních intervalech 4x po sobě;                      alternativou je podání 1., 2., 3., 4., a pak 9., 10., 11. a 12. týden</p>

udáván 5letý interval PFS resp. 50–60 % celkové přežití (Kyriakou, 2010b). Provedení alogenní SCT lze zvážit u mladého pacienta s WM bez komorbidit, s agresivním, ale chemosenzitivním průběhem nemoci (Owen, 2014).

## 7 PODPŮRNÁ TERAPIE A LÉČBA KOMPLIKACÍ

### 7.1 Léčba hyperviskozity a další indikace plazmaferézy

Plazmaferéza je indikována u pacientů s klinicky závažnými příznaky hyperviskozity, samotná fyzikální hodnota naměřené viskozity, přitom 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 (Einstein, 2006; Clark, 1999; Stone, 2012).

Opakované plazmaferézy s cílem udržení viskozity v přijatelných mezích 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 (Ansell, 2010; Menke, 2009; Drew, 2002).

Dle omezených zkušeností je plazmaferéza léčebnou alternativou u nemocí způsobených monoklonálním imunoglobulinem (*IgM related disorders*), jako jsou závažná neuropatie nebo symptomatická kryoglobulinemie. Může být využita i jako iniciální krok před podáním cytoredukční léčby, která utlumí aktivitu nemoci.

Při plánování léčby si lékař musí být vědom možnosti dočasného zvýšení koncentrace monoklonálního IgM vlivem rituximabu, a jeho podání naplánovat tak, aby nedošlo k tomuto jevu (flare efekt).

## 7.2 Léčba anémie a profylaxe trombotických komplikací

### Doporučení pro léčbu anémie:

U každého pacienta s anémií je třeba standardně provést diferenciální diagnostiku příčinu anémie.

Pokud není nalezena jiná příčina anémie a anémie odpovídá anémii chronických chorob při WM/LPL, je v případě klinických příznaků (obvykle při hodnotách hemoglobinu nižších než 100 g/l) možné zvážit léčbu humánním rekombinačním erytropoetinem.

Léčebný test s preparátem stimulujícím erytropoézu je na zvážení u všech nemocných s WM/LPL a symptomatickou anémií. Indikace musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erytropoetinem vydanou Českou hematologickou společností.

Erytropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s WM a chronickým renálním selháním.

### Doporučení pro profylaxi trombotických komplikací

Je nutno stanovit souhrnné riziko trombózy na základě rizikovitosti léčebného režimu, přítomnosti rizikových faktorů zvyšujících riziko a anamnézy prodělané tromboembolické příhody.

Po stanovení stupně souhrnného rizika trombózy je pak doporučen následující postup:

#### 1. Vysoký stupeň rizika

Základní opatření: LMWH 100 IU/kg 1x denně nebo vyšší profylaktická dávka LMWH podle SPC (Clexane 40 mg, Zibor 3500 j, Fragmin 5000 j, Fraxiparine u osob s hmotností do 50 kg 0,3 ml, u osob s hmotností 50–69

kg – 0,4 ml, u osob s hmotností nad 70 kg – 0,6 ml vše 1x denně). U pacientů s umělou chlopň: ponechat warfarin, kontroly INR á 7–14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.

#### 2. Střední stupeň rizika

Základní opatření: LMWH ve vyšší profylaktické dávce podle SPC (viz výše). Za adekvátní postup je možno považovat ASA 100 mg denně nebo warfarin v terapeutické dávce, zejména pokud pacient tyto léky užívá z jiné indikace). U pacientů s umělou chlopň: ponechat warfarin, kontroly INR á 7–14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.

#### 3. Nízký stupeň rizika

Základní opatření: jen fyzikální opatření (mobilizace, řádná hydratace, elastické punčochy). U pacientů se současnou indikací ASA nebo warfarinu tyto léky ponechat. U pacientů s umělou chlopň: ponechat warfarin s kontrolami INR po 7–14 dnech, při nemožnosti dosažení stabilního INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.

Poznámka: Uvedené dávkování LMWH platí pro nadroparin, enoxaparin a dalteparin.

## 7.3 Léčba periferní neuropatie způsobené monoklonálním imunoglobulinem IgM

Při pomalu progredující neuropatii není léčba vždy nevyhnutná. U pacientů s progredující neuropatií je doporučena léčba. Při agresivním průběhu se středně těžkou a těžkou neuropatií je vhodná vstupně léčebná plazmaferéza (obvykle týdenní plazmaferézy po dobu 2–3 měsíců) následovaná konsolidací imunochemoterapií (R-CP, R-CD). Při pomalejším průběhu a mírné neuropatii lze zvážit monoterapii rituximabem.

Při výrazných projevech sensorické neuropatie je v průběhu chemoterapie doporučena i symptomatická léčba s použitím gabapentinu, pre-gabalínu a duloxetinu, tyto léky indikuje a předepisuje neurolog.

## 8 SLEDOVÁNÍ PO LÉČBĚ

Součástí pravidelných kontrol sledování nemocného je anamnéza, fyzikální vyšetření, kontrolní panel odběrů včetně kvantifikace IgM každé 3 měsíce po dobu 2 let, každých 4–6 měsíců po dobu dalších 3 let, a následně v ročních intervalech se speciálním zaměřením na transformaci nemoci, sekundární malignity. Minimální adekvátní radiologické anebo ultrasonografické vyšetření každých 6 měsíců po dobu 2 let, kontroly zobrazovacími vyšetřeními v ročních intervalech v případě vstupní lymfadenopatie a/nebo organomegalie.

## 9 ZÁVĚREČNÁ DOPORUČENÍ PRO TERAPII WM\*

### 9.1 Léčba první linie

- a) Pacienti se symptomatickou WM by měli být léčeni režimem obsahujícím rituximab (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- b) Vhodnými kombinovanými režimy pro iniciační léčbu WM jsou například tyto: dexametazon+rituximab+cyklofosfamid (DRC), rituximab+alkylační látka+kortikoid (režimy R-COP, R-CP, R-CHOP), dále bendamustin+rituximab (BR). Purinová analoga lze použít také v rámci první linie, nicméně pro jejich nežádoucí účinky, obzvláště v kombinaci s alkylačními cytostatiky se doporučuje použít spíše v rámci druhé linie léčby (kombinace fludarabin+rituximab = FR nebo fludarabin+cyklofosfamid+rituximab = FCR). Volba režimu u konkrétního pacienta vyžaduje komplexní zhodnocení zahrnující performance status, klinický stav včetně renálních funkcí, přítomnost komorbidit a zvažení, zda pacient není vhodným kandidátem pro pozdější transplantační léčbu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- c) Chlorambucil zůstává možnou léčebnou možností u starších fragilních pacientů s WM (stupeň důkazu B, úroveň I). Perorální fludarabin je upřednostněn, je-li k dispozici, před perorálním chlorambucilem. Oba léky jsou účinnou léčebnou variantou u této skupiny nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

### 9.2 Léčba druhé a další linie

- a) Pacienty s klinicky asymptomatickým relapsem projevujícím se pouze postupným vzestupem MIG je vhodné pouze sledovat a léčbu zahájit až v případě klinicky významné progresy WM (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- b) Pacienti se symptomatickým relapsem by měli znovu dostat režim obsahující rituximab, pokud je exprimován znak CD20. Používány jsou režimy obdobné jako v léčbě první linie, ale také režimy obsahující bortezomib nebo purinová analoga (např. FR, FCR, BR – bortezomib+rituximab), DRC. Volba režimu vyžaduje komplexní zhodnocení klinického stavu u konkrétního pacienta a také zvažení potenciální možnosti provedení SCT (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- c) Opakování léčby z první linie je možné, pokud dojde k relapsu nemoci po delší době (obvykle > 1-2 roky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa)).

- d) Režim obsahující bortezomib je potenciální alternativou léčby symptomatického relapsu WM, preferovány jsou režimy s týdenním podáváním bortezomibu s cílem předejít neurologické toxicitě, doporučována je profylaxe proti HZV reaktivaci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- e) Mladší pacienti (do 65 let věku) s chemosenzitivním relapsem WM jsou kandidáty pro provedení transplantace a měli by být diskutováni s transplantčním centrem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

*\*(V ČR v roce 2014 je použití rituximabu, bortezomibu a bendamustinu při léčbě WM možné pouze po schválení revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny. Standardně jsou v ČR pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie hrazena zatím pouze klasická cytostatika, kortikoidy a fludarabin).*

## LITERATURA

- Adam Z, Krejčí M, Pour L, Ševčíková E. Léčba Waldenströmovy makroglobulinémie v roce 2014. Vnitř Lék 2014; 60: 139-157.
- Adam Z, Ščudla V, Krejčí M, Kořístek Z. Léčba Waldenströmovy makroglobulinémie a léčba nemocí způsobených monoklonálním gamaglobulinem. Vnitřní Lék 2008; 54: 68-83.
- Adam Z, Šmardová J, Ščudla V. Waldenströmova makroglobulinémie – klinické projevy, diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. Vnitřní Lék 2007; 53: 1325-1337.
- 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: 824-833.
- Bachanova V, Burns LJ. Hematopoietic cell transplantation for Waldenström macroglobulinemia. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 330-336.
- 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: 567-572.
- Björkholm M. Treatment options in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma 2004; 5: 155-162.
- Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Leukemia 2009; 23: 153-1561.
- Clark WF, Rock GA, Buskard N, et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. Ann Intern Med 1999; 131: 453-462.
- 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. Semin Oncol 2003; 30: 220-225.

## Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinemie

11. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3344-3349.
12. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. (2005b). Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005; 90 (12): 1655-1658.
13. Dimopoulos MA, Garcia Sanz R, Gavriatopoulou M, et al. (2010a). Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia with weakly bortezomib, low dose dexamethasone and rituximab: a phase II study of the European Myeloma Network. *ASH Annual Meetings Abstracts* 2010; 116: abstract 1971.
14. Dimopoulos MA, Gertz MA, Gastritis E, et al. Update on treatment recommendation from the fourth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 120-126.
15. Dimopoulos MA, Hamilos G, Efstathiou E, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinaemia with combination of fludarabine and cyclophosphamide. *Leukemia Lymphoma* 2003; 44: 993-996.
16. Dimopoulos MA, Chen C, Kastiris E, et al. (2010b). Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 110-117.
17. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, et al. (2005a). Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1564-1577.
18. Dimopoulos MA, Termos E, Gastritis E. Proteasome inhibitor therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2013; 13: 235-237.
19. Drew MJ. Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher* 2002; 6: 45-52.
20. Einstein R. Therapeutic plasma exchange performed in tandem with hemodialysis for patients with M-protein disorders. *J Clin Apheresis* 2006; 21: 100-104.
21. Gertz MA, Reeder CB, Kyle RA. Stem cell transplant for Waldenström macroglobulinemia: an underutilized technique. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 1147-1153.
22. Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase II trial of rituximab in Waldenström's macroglobulinaemia. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2047-2055.
23. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. (2010a). Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1422-1428.
24. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. (2010b). Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85: 670-674.
25. Ghobrial IR, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M flare after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinaemia. *Cancer* 2004; 101: 2593-2598.
26. 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: 3214-3221.
27. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 74-76.
28. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1570-157.
29. Jane SM, Salem HH. Treatment of resistant Waldenström's macroglobulinaemia with high dose glucocorticosteroids. *Aust NZJ Med* 1988; 18: 77-78.
30. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, et al. Guidelines on management of Waldenström's macroglobulinemia. *Brit J Haematol* 2006; 132: 687-697.
31. 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: 737-742.
32. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ (2010b). 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: 4926-4934.
33. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. (2010a). 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: 2227-2232.
34. Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E, et al. Activity of fludarabine in previously treated Waldenström's macroglobulinaemia. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2060-2064.
35. Leblond V, Johnson S, Chevret 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: 301-307.
36. Leblond V, Levy 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: 2640-2644.
37. 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; s2: 95/A WM3.10.
38. Marchand T, Tas P, Houot R, et al. Cutaneous macroglobulinosis treated with bortezomib and rituximab. *Eur J Haematol* 2011; 87: 98.
39. Menke MN, Fekete 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: 100-103.
40. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
41. O'Reilly RA, MacKanzie MR. Primary macroglobulinaemia: remission with adrenal corticosteroid therapy *Arch Intern Med* 1967; 44: 889-890.

42. Ocio EM, del Carpio D, Caballero Á, et al. Differential diagnosis of IgM MGUS and WM according to B-lymphoid infiltration by morphology and flow cytometry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 93-95.
43. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the VIth international Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160: 171-176.
44. Owen RG, Pratt G, Rebecca L, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinaemia. *Brit J Hematol* 2014; 165: 316-333.
45. Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 196-200.
46. Paiva B, Montes MC, García-Sanz R, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström's clone in IgM-MGUS and Waldenström's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia* 2014; 28: 166-173.
47. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphoma. An open label multicentre randomised phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-1210.
48. Souchet-Compain L, Nguyen S, Choquet S, Leblond V (2013a). Fludarabine in Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2013; 6(3): 229-237.
49. Souchet-Compain L, Nguyen S, Choquet S, Leblond V (2013b). Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with nucleoside analogue-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 227-230.
50. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012; 119: 2205-2208.
51. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon 2008, 439s.
52. Ševčíková S, Novák L, Kubiczková L, et al. Molekulární základy Waldenströmovy macroglobulinemie. *Klin Onkol* 2012; 25: 413-420.
53. Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. (2006a). Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent lymphoma. *Cancer* 2006; 106: 2412-2420.
54. 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: 136-139.
55. Tam, CS, Seymour JF, Prince JM (2006b). Treatment related myelodysplasia following fludarabine combinations chemotherapy. *Haematologica* 2006; 91: 1546-1550.
56. Tamburini JL, Chaletex V, Cermane JP, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenström's macroglobulinemia. Results in 49 patients. *Leukemie* 2005; 19: 1831-1834.
57. 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: 434-443.
58. Tedeschi A, Miquelisz 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; s2: 227/A1225.
59. Treon SP, Hunter ZR, Barnagan AR (2005a). CHOP plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 273-277.
60. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al (2009a). Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113, 3673-3678.
61. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al (2005b). Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinaemia. *Ann Oncol* 2005; 16: 132-138.
62. 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: 133-135.
63. 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: 3320-3325.
64. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al (2009b). Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3830-3835.
65. Treon SP, Wasi P, Emmanouilides CA. Combination therapy with rituximab and fludarabine is highly active in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2002; 100: s1/A211.
66. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the M YD88(L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013; 121: 2522-2528.
67. Vidal L, Gafter-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. doi: 0.1002/14651858.CD009045.pub2.
68. Vos JMI, Minnema MC, Wijermans PW, et al. Guidelines for diagnosis, treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Netherlands J Med* 2013; 71: 54-62.
69. Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence. A large population based study. *Cancer* 2012; 118: 3793-3800.
70. Weber DM, Dimopoulos MA, Dalasalle K, et al. 2-chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 243-247.
71. Weber DM, Thomas S, Wang M, et al. Rituximab alone or in combination in the frontline treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2003; s2: A87.