

Waldenströмова makroglobulinémie v roce 2016: optimalizace imunochemoterapie s cílem minimalizace nežádoucích účinků

MUDr. Michal Kaščák¹, Mgr. Zuzaná Kuřová^{1,3,4}, Mgr. Kateřina Growková^{1,4,5}, prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.^{1,2,3}

¹Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, Masarykova univerzita, Brno, Katedra interních oborů

⁴Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

⁵Přírodovědecká fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

Waldenströмова makroglobulinémie (WM) je klonální B-lymfoproliferativní onemocnění charakterizované infiltrací kostní dřeně malými lymfocyty s plasmocytoidní diferenciací splňující diagnostická kritéria lymfoplasmocytárního lymfomu (LPL) a přítomností paraproteinu třídy IgM v séru. Jedná se sice o nevyčleňitelné onemocnění, ale obvykle s indolentním průběhem s různě dlouhým bezpříznakovým obdobím a příznivou prognózou. Úmrtnost u asymptomatických nemocných je podobná úmrtnosti v obecné populaci. Se zahájením léčby lze vyčkat do prvních klinických projevů a tím se vyvarovat možným nežádoucím účinkům léčby. Rituximab, anti-CD20 protilátka a její kombinace tvoří základní pilíř léčby. Přestože nebyl stanoven standardní režim léčby, jsou upřednostňovány protokoly s co největší bezpečností. Hlavním cílem je dlouhodobá kontrola nemoci se zachováním kvality života při současné prevenci orgánového poškození omezením toxické a dlouhodobé léčby. Nevhodné jsou režimy obsahující vinka alkaloidy, antracykliny nebo purinové analoga, a to zejména v primoléčbě. Preferované jsou kombinace rituximabu s cyklofosfamidem a dexametasonem (DRC) nebo s bendamustinem (BR). Účinnou alternativou je kombinace bortezomibu, dexametasonu s rituximabem (BDR). S ohledem na predispozici pacientů s WM k neuropatickým komplikacím je vhodné subkutánní podání bortezomibu jedenkrát týdně. Pomocí zmiňovaných dobře tolerovaných režimů lze navodit remisi v trvání 3-6 let. V případě symptomatického relapsu po více než 1-2 letech od iniciální léčby lze zvolit stejný režim jako v primoléčbě. Při kratším trvání remise se volí režim alternativní. Mimo zmiňované režimy první linie je to ibrutinib, imunomodulační léky (thalidomid, lenalidomid), carfilzomib, everolimus. Purinová analoga je dobré rezervovat pro léčbu starších pacientů s opakovaným relapsem, pro jejich asociaci se sekundárními malignitami. Vybraným mladším nemocným lze nabídnout vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací krvetvorby. Ideálně pro léčbu časného relapsu. Prognostický model, známý jako International Prognostic scoring system for WM (IPSSWM), pomáhá identifikovat pacienty s vysokým rizikem relapsu. Této skupině pacientů je vhodné nabídnout separaci kmenových buněk po první dosažené léčebné odpovědi.

Klíčové slova: Waldenströмова makroglobulinémie, imunochemoterapie, nežádoucí účinky, optimalizace léčby, rituximab, dexametason, rituximab, cyklofosfamid, bendamustin, bortezomib

Waldenström's macroglobulinemia in 2016: in order to optimize immunochemotherapy minimizing side effects

Waldenström's macroglobulinemia (WM) is clonal B-cell lymphoproliferative disorder characterized by monoclonal immunoglobulin M protein and bone marrow infiltration by small lymphocytes with plasmacytic differentiation, meeting the diagnostic criteria of lymphoplasmacytic lymphoma. Although WM is incurable with current therapies, it is moderately indolent, chronic disease with overall good prognosis. Mortality of asymptomatic patients is similar to that of general population. Delaying treatment until symptoms develop can limit its potential side effects. Rituximab, monoclonal anti-CD20 antibody in combinations with other agents form the backbone of treatment. Even if there is no standard therapy for WM, there is a general preference for regimens with safer toxicity profile. Primary goal of therapy is long term disease control with maintaining patient's quality of life. And at the same limitation of exposure of toxic and prolonged treatment. Treatment protocols with vinca alkaloids, anthracyclines and purine analogs are considered as inappropriate in front-line setting. Dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide (DRC) and bendamustine, rituximab (BR) are well tolerated combinations. Alternative option is bortezomib, dexamethasone, rituximab (BDR). Subcutaneous application of bortezomib in weekly schedule is possibly more appropriate, because of typical predisposition for neuropathic complications in WM patients. These regimens are associated with remissions of 3 to 6 years. Original treatment can be repeated in case of symptomatic relapse after more than 1 to 2 years from initial therapy. Alternative regimen is used in case of earlier relapse. Besides aforementioned front-line regimens, there are other options for relapsed WM treatment as ibrutinib, immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide), carfilzomib and everolimus. Because of association with secondary malignancies, purine analogs should be reserved for older patients and multiple relapse treatment. For selected younger patients, high-dose chemotherapy with rescue autologous stem cell transplant is an option. Ideally for treatment of early relapsed WM. International prognostic scoring system for WM helps to identify patients with high risk of relapse. Early stem cell mobilization after first remission is suitable for this group of patients.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, immunochemotherapy, side effects, optimization of treatment, rituximab, dexamethasone, cyclophosphamide, bendamustine, bortezomib

Úvod

Waldenströmová makroglobulinémie (WM) je klonální B-lymfoproliferatívni onemocnění charakterizované infiltrací kostní dřeně malými lymfocyty s plasmocytoidní diferenciací splňující diagnostická kritéria lymfoplasmocytárního lymfomu (LPL) a přítomností paraproteinu třídy IgM v séru (1). Výskytem se řadí k raritním onemocněním, s incidencí čtyř nemocných/milion obyvatel a dvakrát častější incidencí u mužů (2). Medián věku v době diagnózy je 64 let (2). Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik WM je monoklonální gamapatie nejasného významu IgM (IgM MGUS). Pravděpodobnost progresu je 1 – 2% ročně (3). Aktivační mutace L265P (záměna leucinu za prolin na pozici 265) v genu *MYD88* je přítomná u více než poloviny případů IgM MGUS a nezávisle zvyšuje riziko progresu na 15% a 45% po 5 a 10 letech (4). Mutace v genu *MYD88* je přítomná u více než 90% případů WM, a je proto pokládána za časnou řídicí onkogenní mutaci (5). Mutace v genu pro chemokinový receptor *CXCR4* jsou druhé nejčastější až u třetiny pacientů s WM (6). V případě mutace v obou genech lze sledovat agresivnější chování s větší infiltrací kostní dřeně, vyšší paraproteinémií i vyšším rizikem hyperviskozity (7). Testování vyjmenovaných mutací je možné pomocí alelově specifické PCR a lze vyšetřovat i periferní krev (8).

Jedná se sice o nevléčitelné onemocnění, ale obvykle s indolentním průběhem a příznivou prognózou. Podle dat Evropského registru v letech 2000 až 2014 byl medián celkového přežití (OS) přes 10 let (9). Lze ale pozorovat značné rozdíly v přežití. Zvýšená laktátdehydrogenáza

v kombinaci s vysokým rizikem IPSSWM definují pacienty s obzvláště nepříznivou prognózou s mediánem specifického přežití jenom 37 měsíců (10). V tomto přehledovém článku se věnujeme optimalizaci kombinační léčby s cílem minimalizace nežádoucích účinků.

Indikace k zahájení léčby

Asymptomatictí pacienti jsou pravidelně a pečlivě sledováni (11). Jedním z důvodů je identická úmrtnost u asymptomatických nemocných v porovnání s obecnou populací (12). Dle platných kritérií je důvodem k zahájení léčby cytopenie a symptomatická lymfadenopatie, organomegalie a extramedulární postižení, hyperviskozita, kryoglobulinemie, nemoc chladových aglutininů, amyloidóza, významná nebo progredující polyneuropatie (13). Indikací by neměla být samotná koncentrace paraproteinu nebo asymptomatická laboratorní kryoglobulinemie stejně tak nemoc chladových aglutininů. Výjimkou je vysoká celková koncentrace IgM (> 6 g/l), kdy lze léčbu individuálně zahájit preventivně, než dojde k poškození v rámci hyperviskozity (14). Citlivým vodítkem k posouzení počínajícího doposud asymptomatického poškození při vysokých koncentracích IgM je vyšetření očního pozadí (15).

Základní strategie léčby nově diagnostikované a dříve léčené Waldenströmovy makroglobulinémie

V případě hyperviskozního syndromu, rychle progredující IgM polyneuropatie nebo

symptomatické kryoglobulinemie a tedy nutnosti rychlé kontroly nemoci, je vhodné před zahájením samotné systémové léčby provést nejprve sérii výměnných plazmaferéz (16). Ta má následovat co nejdříve, protože v horizontu 4-5 týdnů dochází k obnově vstupní koncentrace paraproteinu (14).

Léčbu monoterapií chlorambucilem nebo fludarabinem lze zvažovat jenom u velmi křehkých starších nemocných. Účinnost této léčby je nízká (< 50% partiálních remisí) a navíc je zatížena zvýšeným výskytem sekundárních malignit (13, 17). Léčba monoterapií rituximabem je obecně vhodná pro léčbu imunologických komplikací navozených paraproteinem, jako je progredující polyneuropatie nebo kortikorezistentní nemoc chladových aglutininů (18). Ve studiích s rituximabem bylo dosaženo průměrně kolem 50 % celkových léčebných odpovědí (ORR) s mediánem bezpříznakového období (PFS) od 8 do 11 měsíců při standardní podání 4 aplikací a od 16 do 29 měsíců ve prospěch prodlouženého podávání (8 aplikací) (19, 20).

Za základ léčby lze považovat kombinační režimy monoklonální anti-CD20 protilátky a chemoterapii (21). Ve studiích fáze II a III byly v léčbě WM zkoumané kombinace rituximabu s alkylačními a nukleosidovými cytostatiky, proteasomovými inhibitory, imunomodulačními léky a kortikoidy. Většina pacientů odpovídá na léčbu i přesto, že je procento dosahovaných kompletních remisí obecně nízké (0 – 13%), léčebné odpovědi trvají obvykle desítky měsíců (tabulka 1) (18).

Tabulka 1. Přehled režimu s rituximabem u nově diagnostikované a dříve léčené Waldenströmovy makroglobulinémie

Režim	Fáze	N	Indikace	ORR/CR (%)	Medián TTP (měsíce)	Medián PFS (měsíce)	Medián OS	Hlavní toxicity
Rituximab (4 aplikace) (19)	II	34	Neléčená WM	53/0	30	51% v 2let.	85% v 5let.	infuzní reakce, závažné 10 % IgM flare 40-60% zvýšené riziko infekcí
Rituximab (8 aplikací) (20)	II	29	R/R WM	51-66/0	14-32	N/46% v 2let.	48% v 5let.	
R+CHOP vs CHOP (22)	III	23 vs 25	Neléčená WM	91/9	63 (TTF)	neuveдено	NR	72% neutropenií ≥ 3. stupně alopecie
DRC (23)	II	72	Neléčená WM	83/7	35	67% v 2let.	95	9% neutropenií ≥ 3. stupně myelosuprese
Bendamustin+R vs R-CHOP (24)	III	22 vs 19	Neléčená WM	95/-	-	70	-	leukopenie 16%/trombocytopenie 3% ≥ 2. stupně
Fludarabin +R (25)	II	27	Neléčená WM	96/-	78	67%	-	45%-63% neutropenií ≥ 3. stupně 16% trombocytopení ≥ 3. stupně 14% pneumonií
FCR (26)	II	43	Neléčená a R/R WM	79/12	-	NR	-	
Bortezomib +R (27)	II	26	Neléčená WM	89/4	NR	NR	96% v 1r.	do 61% reversibilních periferních neuropatií ≥ 2. stupně (intravenózní forma bortezomibu) herpetické infekce
BDR (28) BDR (29)	II	59/23	Neléčená WM	85-96/3-13	NR /-	N/42	82% v 3let.	77% hyperglykemií, 42% hyperlipidemií, hypogamaglobulinémie
CaRD (30)	II	31	Neléčená a R/R WM	87/3	NR	NR	-	

BDR – bortezomib, dexametason, rituximab, CaRD – carfilzomib, dexametason, rituximab, CR – kompletní remise, DRC – dexametason, rituximab, cyklofosfamid, FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab, CHOP – cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, NR – nedosaženo, ORR – celkové léčebné odpovědi, OS – celkové přežití, PFS – bezpříznakové přežití, R – rituximab, R/R – relaps, refrakterní nemoc, TTP – čas do progresu

Léčba relapsu

Nárůst paraproteinu obvykle předchází rozvoji symptomů, a to typicky i o několik měsíců (31). V případě trvání předchozí léčebné odpovědi déle než dva roky lze zvolit stejný režim jako v primoléčbě (32). V opačném případě se volí režim alternativní. Dalšími léčebnými možnostmi jsou ibrutinib, imunomodulační léky, carfilzomib, everolimus a transplantace kostní dřeně. Purinová analoga je dobré rezervovat pro léčbu opakovaného relapsu starších pacientů (> 65 – 70 let) a pacientů neschopných podstoupit autologní transplantaci. Důvodem je prevence poškození kmenových buněk a jejich asociace se sekundárními malignitami (14). Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krevetvorby (SCT) představuje důležitou možnost v léčbě chemosenzitivního relapsu u mladších pacientů. Jedná se o bezpečnou metodu s nízkou potransplantační mortalitou pod 5% (33). V nejnovější retrospektivní analýze autologních transplantací u WM z roku 2014 bylo celkové 5-leté PFS 49% a OS 69%. Významně nižší riziko relapsu v 5-letech bylo ve skupině pacientů transplantovaných v první remisi (39%), což se odrazilo i na lepším celkovém přežití (71%) (34). U pacientů vysokého rizika podle IPSS se zvýšenou LDH, schopných podstoupit SCT, je proto vhodná časná separace kmenových buněk po první dosažené léčebné odpovědi (35).

Přehled kombinačních režimů s rituximabem a optimalizace léčby

Protože nebyl stanoven jediný standardní režim léčby, jsou velmi důležité rozdíly v nežádoucích účincích jednotlivých kombinací. Dříve běžně používaná kombinace rituximab, cyklofosfamid, adriamycin a vinkristin (R-CHOP) nemusí vést k lepší léčebné odpovědi ve srovnání s režimem bez antracyklinu a vinkristinu (R-CP). Retrospektivním srovnáním režimů R-CHOP a R-CP nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v léčebných odpovědích (96 vs 95%) ani v délce jejich trvání (18 vs > 20 měsíců) (36). Ve skupině léčených režimem s vinkristinem a antracyklinem bylo > 50% neuropatií, více febrilních neutropenií a hospitalizací ve srovnání s režimem R-CP, kde byl výskyt zmiňovaných komplikací nulový (36). Příkladem režimu s minimální hematologickou toxicitou je kombinace dexametasonu, rituximabu, cyklofosfamid (DRC), s výskytem jenom 9% významných neutropenií (grade > 3) (23). Přitom na léčbu odpoví 83% pacientů a 80% z nich je po 2 letech bez progresu. Medián do selhání léčby je až 35 měsíců (31). V České republice byla vypracována

modifikace pro starší a mladší pacienty s rozdílnou dávkou cyklofosfamid a dexametasonu (11). Další alternativou k režimu R-CHOP je kombinace bendamustinu (v dávce 90 mg/m²) s rituximabem s identickým ORR 95% a téměř 2,5-násobným PFS až 69,5 měsíců. Zároveň je alternativa bezpečnější, s nižším výskytem neutropenie (30 vs. 60%), infekčních komplikací (37 vs 50%) a periferní neuropatie (7 vs. 29%) (24). I když lze kombinace rituximabu s fludarabinem (FR) a cyklofosfamidem (FCR) považovat za velice účinné s ORR kolem 80-90% a mediánem trvání léčebné odpovědi 50 měsíců, jsou zatíženy nepřiměřenou toxicitou (25, 26). Léčbu režimem FCR provází standardně závažná neutropenie ≥ 3. stupně až v 45% případů a v 44% případů neutropenie dlouhodobá (26). Purinová analoga mají navíc potenciál zhoršit i zcela znemožnit separaci periferních kmenových buněk (33, 37). Největší obavy při léčbě WM purinovými analogy jsou spojené se zvýšeným výskytem sekundárních malignit včetně transformací v agresivnější lymfom (4,7% až 8%), sekundární myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukemii (t-MDS/AML) (1,6% – 8,9%) (26, 38, 39). V případě použití FCR v léčbě relapsu WM se t-MDS/AML objevila dokonce u 1 ze 3 léčených (40). První představitel inhibitorů proteasomu bortezomib byl u WM studován v kombinaci s rituximabem a dexametasonem (BDR). Léčebná odpověď byla 96% s mediánem PFS 66 měsíců. Nitrožilní podání bortezomibu v dávce 1,3 mg/m² dvakrát týdně bylo ale komplikováno vý-

znamnou periferní neuropatií ≥ 2. stupně u 70% pacientů, pro kterou až 60% pacientů léčbu ukončilo předčasně (29). Ve studiích s nitrožilním bortezomibem podávaným jedenkrát týdně byl výskyt neurologických komplikací výrazně nižší (stupně ≥ 3 u 0 – 7%) (27, 28). Podobně jako v léčbě mnohočetného myelomu lze i v léčbě WM předpokládat další snížení četnosti a závažnosti neuropatie při podkožním podání bortezomibu. Teprve výsledky probíhajících studií s podkožně podávaným bortezomibem u WM (NCT01592981, NCT01788020) ukáží reálný výskyt neuropatie. Použití imunomodulačních léků, talidomidu a lenalidomidu v kombinaci s rituximabem, je u WM značně limitované nežádoucími účinky. Léčbu talidomidem provází významná neuropatie (stupně 2 a vyšší) až u 44% pacientů a v případě zvažované léčby je vhodné podávání redukováných dávek ≤ 200 mg/den (41). Dlouhodobé užívání lenalidomidu v dávce 25 mg/den po dobu 21 dní bylo limitováno závažnou anémií u téměř 90% léčených i přes redukci na 5 mg/den (42).

Z výše uvedeného profilu nežádoucích účinků jednotlivých kombinací lze považovat za nevhodné režimy obsahující antracykliny, vinca alkaloidy a purinová analoga, a to zejména u nově léčených pacientů. Méně vhodné jsou kombinace s lenalidomidem a talidomidem. Kombinace s bortezomibem byly zatíženy vysokým výskytem neuropatie. Méně časté podkožní aplikace můžou snížit riziko polyneuropatie. Režimy DRC a BR představují účinnou

Tabulka 2. Přehled vybraných léků používaných v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie z pohledu nežádoucích účinků

Léková skupina	Zástupci	Klíčové nežádoucí účinky
Monoklonální protilátky	Rituximab Ofatumumab	IgM flare, infuzní reakce Zvýšené riziko infekcí zejména sinobronchiální infekce
Alkylační cytostatika	Chlorambucil Cyklofosfamid Bendamustin *	Cytopenie, potenciál zhoršit sběr kmenových buněk Myelodysplastický syndrom a akutní leukemie Nevolnost
Purinové analoga	Fludarabin Kladribin	Myelosuprese, imunosuprese Infekce Potenciál zhoršit sběr kmenových buněk Myelodysplastický syndrom a akutní leukemie, Transformace v lymfom vyššího stupně malignity
Proteasomové inhibitory	Bortezomib Carfilzomib	Periferní neuropatie Herpetické infekce Hyperglykemie, hyperlipidemie, Hypogamaglobulinemie, kardiomyopatie (vzácně)
Imunomodulační léky	Thalidomid Lenalidomid	Neuropatie, sedativní účinky, zácpa, zvýšené riziko trombózy, anémie, únava Anemie
Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin)	Everolimus Temozolomid	Cytopenie, slizniční ulcerace, průjem, hyperglykemie/ lipidemie Dušnost, pleurální výpotky, pneumonitida
Inhibitory Brutonovy tyrosin kinázy	Ibrutinib	Mírná hematologická toxicita Krvácení Fibrilace síní

* má i vlastnosti purinového analoga

a bezpečnější alternativu a lze je považovat za režimy první volby. Tento trend k deeskalaci léčby a ústupu od intenzivnějších léčebných režimů zatížených nepřiměřenou krátkodobou i dlouhodobou toxicitou lze vysledovat i v publikovaných expertních doporučeních (tabulka 2) (18).

Závěr

Waldenströmová makroglobulinemie je nevy léčitelná, ale obvykle chronická, indolentní onemocnění zpravidla s dobrou prognózou. Zásadním cílem léčby je tedy dlouhodobá kontrola symptomů nemoci při zachování co nejlepší kvality života. Protože nebyl stanoven jediný optimální režim léčby, jsou při jejím výběru důležité rozdíly v profilu nežádoucích účinků. Predispozice k neuropatickým komplikacím u pacientů s WM brání léčbě vinka-alkaloidy a za méně vhodné lze považovat i intenzifikované podání bortezomibu. Vhodná není ani léčba antracyklinovými režimy nebo purinovými analogy, kterou provází vyšší výskyt infekčních a myelosupresivních komplikací. U většiny pacientů lze za vhodné považovat režimy rituximab, cyklofosfamid, dexametason a bendamustin, rituximab. U pacientů s rizikovou nemocí je vhodné zvážit časnou separaci kmenových buněk pro potřebu budoucí transplantace. Nově schválenou účinnou a bezpečnou alternativu imunochemoterapie je ibrutinib. Jsou potřebné prospektivní randomizované studie, které by zodpověděly otázky volby optimálních režimů a jejich pořadí, postavení a načasování autologní transplantace a roli udržovací léčby. Příkladem takové randomizované studie je velká Evropská studie fáze 3 (NCT01788020) zkoumající účinek přidání bortezomibu ke kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametasonu, která je otevřená i v vybraných hematologických centrech v České republice. Z tohoto pohledu je zásadní aktivní mezinárodní spolupráce, zapojování se do společných registrů a léčba pacientů v rámci klinických studií s cílem zlepšení znalostí o této raritní nemoci.

Literatura

1. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30:110–115.
2. Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer*. 2012;118:3793–800.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102:3759–3764.

4. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013;121:2522–2528.
5. Varettoni M, Zibellini S, Arcaini L, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2013;122:2284–2285.
6. Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121:2051–2058.
7. Ansell SM, Hodge LS, Secreto FJ, et al. Activation of TAK1 by MYD88 L265P drives malignant B-cell growth in non-Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J*. 2014;4:e183.
8. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123:1637–1646.
9. Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123:2791–2796.
10. Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2014;28:1698–704.
11. Buske C, Sadullah S, Kastiris E, et al. Generation of a Large Observational Pan-European Data Platform for Treatment and Outcome Patterns in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2015;126:2096–2096.
12. Kastiris E, Kyrtsos M-C, Hadjiharisi E, et al. Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenström's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leuk Res*. 2010;34:1340–1343.
13. Adam Z, Hájek R, Krejčí M, et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinemie: souhrn doporučení 2014. *Transfuzie a hematologie dnes*. 2014;20,Suppl.5-22.
14. Gobbi PG, Baldini L, Broglia C, et al. Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: a survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005;11:1786–1790.
15. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2012;10:1211–1219.
16. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2015;126:721–732.
17. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenström macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2006;124:1601–1606.
18. Dimopoulos MA, Kastiris E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124:1404–1411.
19. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27:250–255.
20. Leblond V, Kastiris E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016;128:1321–1328.
21. Treon SP, Agus DB, Link B, et al. CD20-Directed Antibody-Mediated Immunotherapy Induces Responses and Facilitates Hematologic Recovery in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. *J Immunother Off J Soc Biol Ther*. 2001;24:272–279.

22. Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2047–2055.
23. Buske C, Seymour JF. Immunotherapy in Waldenström macroglobulinemia - still the backbone of treatment. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:2489–2490.
24. Kastiris E, Gavriatopoulou M, Kyrtsos M-C, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015;126:1392–1394.
25. Owen RG, Pratt G, Auer RL, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2014;165:316–333.
26. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28:2227–2232.
27. Kyriakou C, Boumendil A, Finel H, et al. Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for the Treatment of Patients with Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma (WM/LPL): a Risk Factor Analysis By the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Lymphoma Working Party. *Blood*. 2014;124:678–678.
28. Gertz MA, Reeder CB, Kyle RA, et al. Stem cell transplant for Waldenström macroglobulinemia: an underutilized technique. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1147–1153.
29. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:62–66.
30. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsos M-C, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25:3344–3349.
31. 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 lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:1203–1210.
32. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:3673–3678.
33. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer*. 2012;118:434–443.
34. Desikan R, Dhodapkar M, Siegel D, et al. High-dose therapy with autologous haemopoietic stem cell support for Waldenström's macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 1999;105:993–996.
35. Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006;106:2412–2420.
36. Souchet-Compain L, Nguyen S, Choquet S, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with nucleoside analogue-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:227–230.
37. Tedeschi A, Picardi P, Goldaniga MC, et al. Long Term Toxicity and Follow-up of Waldenström's Macroglobulinemia Patients after Salvage Treatment with Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab or Bendamustine and Rituximab. *Blood*. 2015;126:3958–3958.
38. Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-Term Outcome of a Prospective Study of Bortezomib, Dexamethasone and Rituximab (BDR) in Previously Untreated, Symptomatic Patients with Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2015;126:1833–1833.
39. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untre-

ated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010;85:670–674.

40. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gaviatopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2013;122:3276–3282.

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

42. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2009;15:355–360.

43. Gertz MA, Abonour R, Heffner LT, et al. Clinical value of minor responses after 4 doses of rituximab in Waldenström macroglobulinemia: a follow-up of the Eastern Cooperative Oncology Group E3A98 trial. *Br J Haematol.* 2009;147:677–680.

44. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2005;16:132–138.

45. 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;23:153–161.

46. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood.* 2014;124:503–510.

Poděkování a granty

Autoři děkují paní profesorce MUDr. Eleně Tóthové, CSc. (Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava) za cenné připomínky a postřehy.

Mgr. Ivaně Klvaňové (Gymnázium a Střední průmyslová škola elektrotechniky a informatiky,

Frenštát pod Radhoštěm, příspěvková organizace) za jazykovou korekci textu.

Práce vznikla za podpory Specifického VŠ výzkumu Lékařské fakulty, Ostravské university v Ostravě „Waldenströmova makroglobulinemie a aplikace genomického screeningu“ pod grantovým číslem SGS09LF2016-2017. Podpořeno MZ ČR - RVO - FNOs/2015.

MUDr. Michal Kaščák

Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava-Poruba

michal.kascak@fno.cz
