

Waldenströmova makroglobulinemie, klinické příznaky, přehled léčebných možností a vlastní zkušenosti s léčbou ibrutinibem

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.², prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹, prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹, MUDr. Martin Krejčí, doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.³, MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.³, MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.¹, MUDr. Martin Štokr, Ph.D.¹, MUDr. Gabriela Romanová⁴, MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.⁵, MUDr. Zdeněk Král, CSc.¹

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

²Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN Brno

³Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Oddělení klinické hematologie – specializovaná ambulance pro koagulační poruchy, LF MU a FN Brno

⁵Chirurgické oddělení, Nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

Waldenströmova makroglobulinemie (WM) je lymfoplazmocytární lymfom s tvorbou monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM). Klinické projevy zahrnují anémii, trombocytopenii, hepatosplenomegalii, lymfadenopatii a v pokročilých případech hyperviskozitu, někdy kryoglobulinemii a B-symptomy. Výjimečně může nemoc infiltrovat CNS (Bing-Neel syndrom) či plíce. Diagnóza nemoci je postavena na průkazu infiltrace kostní dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem a na průkazu M-IgM.

Mutace L265P MYD88 je prokazatelná u 90 % nemocných s MW a také u většiny pacientů s MGUS typu IgM. Ne všechny osoby splňující kritéria WM vyžadují léčbu. Při absenci jakýchkoliv symptomů se doporučuje jen sledování a léčba se zahajuje, až se objeví symptomy způsobené MW. Standardní terapií je antiCD20 protilátka v kombinaci s bendamustinem nebo cyklofosfamidem a dexametazonem, nebo antiCD20 protilátka s inhibítozem proteazomu. U pacientů s časným relapsem po této léčbě je vhodné začít léčbu ibrutinibem.

Purinová analoga jsou sice účinná, ale od jejich použití se ustoupilo ve prospěch méně toxické léčby. V roce 2022 preferujeme indukční léčbu rituximabem, bendamustinem a dexametazonem. V případě netolerance rituximabu používáme obinutuzumab v případech, když tento lék schválí plátce zdravotní péče. Waldenströmova makroglobulinemie má zvláště u mladších osob indolentní průběh, a proto je nutné volit léčbu s co nejmenší toxicitou.

Klíčová slova: Waldenströmova makroglobulinemie, hyperviskozita, kryoglobulinemie, bendamustin, rituximab, obinutuzumab, ibrutinib.

Waldenström's macroglobulinemia, overview of clinical symptoms, and therapy and our experience with ibrutinib therapy

Waldenström macroglobulinemia (WM) is a lymphoplasmacytic lymphoma with immunoglobulin M (IgM) monoclonal protein. Clinical features include anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, in advanced disease hyperviscosity, kryoglobulinemia, B-symptoms and in rare cases the disease can infiltrate CNS (Big-Neel syndrom) or lungs. Presence of IgM monoclonal protein associated with clonal lymphoplasmacytic cells in bone marrow confirms the diagnosis. The L265P mutation in MYD88 is detectable in more than 90% of patients and is found in the majority of IgM MGUS patients. Not all patients who fulfill WM criteria require therapy; these patients can be observed until symptoms develop. Standard therapy is antiCD20 antibody with combination with bendamustine or cyclophosphamide and dexamethasone or antiCD20 antibody with a proteasome inhibitor. In patients with early relaps after this therapy we use ibrutinib. Purine nucleoside analogues are active but usage is declining in favor of less toxic alternatives. In the 2022 we prefer for induction rituximab and bendamustine and in case of rituximab intolerance we used obinutuzumab. Given WM's natural history, reduction of therapy toxicity is an important part of treatment selection.

Key words: Waldenström's macroglobulinaemia, hyperviscosity, cryoglobulinemia, bendamustin, rituximab, obinutuzumab, ibrutinib.

1 Úvod

Waldenströмова makroglobulinemie (morbus Waldenström – MW) je choroba, která je řazena do skupiny nemocí zvané *monoklonální gamapatie*, jejichž hlavním definujícím znakem je monoklonální imunoglobulin (1–3). MW je definována morfologickou přítomností lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni (případně i extramedulárně) a biochemickým nálezem monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM). MW vzniká z *monoklonální gamapatie nejistého významu* typu IgM (*monoclonal gammopathy of undetermined significance = MGUS-IgM*) postupnou transformací, podobně jako mnohočetný myelom vzniká transformací z MGUS typu IgG či IgA anebo z MGUS lehkých řetězců (1–3).

U pacientů s MGUS-IgM byly prokázány dva rizikové faktory pro transformaci do MW: abnormální poměr volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) > 15 g/l. Tyto faktory byly asociovány s 55 % progresí po 20 letech. V případě jednoho rizikového faktoru to bylo 41 %, zatímco u pacientů bez těchto rizikových faktorů jen 19 % (4).

Názory na počty transformací MGUS do symptomatické formy MW se liší, jedna z posledních prací uvádí, že po 10 letech bylo 38 % transformací z MGUS-IgM do symptomatické formy MW (5). Tyto studie jsou argumentem, proč by osoby s MGUS měly být sledovány s cílem včas odhalit transformaci do symptomatické krevní nemoci, vyžadující léčbu (6, 7).

Dle morfologické klasifikace patří MW do skupiny chorob nazvané *low grade lymfoproliferace* neboli též *nízce agresivní lymfoproliferace*, podobně jako chronická B-lymfatická leukemie či folikulární lymfom, ale MW je podstatně vzácnější než tyto dvě jmenované nemoci. Proto často registrační studie nových léčiv MW opomíjejí, a tak lze na MW pohlížet jako na chorobu – sirotka (*orphan disease*), o kterou registrační studie nových léků nejeví zájem. A pacienti s MW právem mohou mít pocit, že jsou diskriminováni, když potenciálně účinné léky jsou testovány a registrovány pro pacienty s chorobami sice ze stejné skupiny, ale s vyšší incidencí.

2 Epidemiologická data

Incidence MW byla v USA stanovena na 4,1 na 1 milion obyvatel u bělošské populace, u černochů je méně častá – 1,8 na 1 milion obyvatel (8). Pokud údaje o incidenci u bělošské populace v USA přeneseme do ČR, tak by to bylo ročně 40 nově diagnostikovaných pacientů. Uvedený počet odpovídá naší zkušenosti, že poměr pacientů s mnohočetným myelomem (MM) k počtu pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (MW) je kolem 10 : 1.

Medián přežití pacientů s MW souvisí s věkem, pacienti mladší 70 let mají medián přežití přes 10 let, pacienti ve věku 70–79 let mají medián přežití kolem 7 let (9). Tabulka 6.1 ilustruje vliv věku, v němž byla stanovena diagnóza na prognózu a také počet úmrtí z jiných příčin v různých věkových kategoriích, to stejné ilustrují Grafy 6.1 A–D.

3 Příznaky nemoci

3.1 Anémie chronických chorob a systémová zánětlivá reakce organismu vyvolaná Waldenströmovou makroglobulinemií

Svou morfologickou podstatou, lymfoplazmocytárním lymfomem, patří tato nemoc do skupiny nízce agresivních CD20pozitivních B-lymfoproliferací a sdílí s nimi i příznaky uve-

dené v levém sloupci tabulky 6.2. Choroba pravdělně infiltruje kostní dřeň, ale může také postihnout uzliny případně způsobit hepato/splenomegalii a jen výjimečně infiltruje plíce (10), mozek (11) či jiné parenchymatózní orgány (12). Expanze lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni vede k cytopenii a produkci cytokinů patologickými buňkami k B-symptomům neboli k systémové zánětlivé reakci organismu. Takže nemoc je často diagnostikována v rámci hledání příčiny febrilií či subfebrilií nejasného původu (fever of unknown origin – FUO) dle publikovaných guidelines pro diagnostiku FUO.

3.2 Příznaky nemoci vyvolané fyzikálními a autoimunitními vlastnostmi monoklonálního imunoglobulinu

Tvorba M-IgM však této lymfoproliferaci přidává další rozměry. Díky tvorbě M-IgM jsou projevy této nemoci podstatně pestřejší, než je tomu u ostatních chorob ze skupiny low grade lymfomů. Některé příznaky vyvolané monoklonálním imunoglobulinem lze odvodit od jeho fyzikálních vlastností (kryoglobulinemie, hyperviskozita). V důsledku hyperviskozity dochází ke krvácení z nosu a z dásní. Retinální krvácení pak může být příčinou poruchy zraku, ale i mozkové funkce mohou být postiženy hyperviskozitou.

Další příznaky nemoci mohou být způsobeny imunologickou vazbou M-IgM na tělu vlastní antigeny. V těchto případech MW způ-

Tab. 6.1 Přežití pacientů v závislosti na věku, v němž byla stanovena diagnóza a zahájena léčba (9) Celá analyzovaná kohorta měla medián sledování 7 let, medián celkového přežití (OS) celé kohorty byl 7 let a pětileté a desetileté přežití bylo 62 % a 39 % viz graf 6.1A.

V podskupině s datem stanovení diagnózy v letech 1991–2000 byl medián sledování 13 let, medián celkového přežití v této podskupině byl 6 let.

Pro podskupinu s datem stanovení diagnózy v letech 2001–2010 byl medián sledování 5 let a medián OS byl stanoven na 8,2 roku, viz graf 6.1B

Délka života od stanovení diagnózy byla v obou podskupinách zásadně ovlivněna věkem, v němž byla stanovena diagnóza a zahájena léčba, jak ilustrují data tabulka 6.1 a grafy 6.1C a 6.1D. Tato analýza mimo jiné potvrdila prodloužení OS vlivem nových v posledních letech dostupných léků. Zásadní vliv věku stanovení diagnózy na prognózu MW zde uvádíme proto, aby mladší pacienti nebyli stresováni údajem OS platným pro celou skupinu pacientů, neboť tato podskupina má podstatně příznivější prognózu

Statistické charakteristiky souboru	Věková kategorie pacientů při stanovení diagnózy (roky)				
	20–49	50–59	60–69	70–79	80+
Medián přežití pacientů, u nichž byla dg MW stanovena v letech 1991–2000	nedosažen	12	7	5	3
Medián přežití pacientů, u nichž byla dg MW stanovena v letech 2001–2010	nedosažen	13	10	6	4
Počet úmrtí na MW v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	6 %	6 %	10 %	11 %	16 %
Počet úmrtí z jiné příčiny než MW v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	11 %	13 %	17 %	33 %	48 %

MW – morbus Waldenström

sobuje autoimunitní poškození organismu, jak je popsáno v české i slovenské literatuře (13–27). Práci analyzujících četnost protilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu je velmi málo, vybrali jsme z nich práci dánských autorů (tabulka 6.3). Monoklonální imunoglobulin typu IgM má mnohem častěji vlastnosti autoprotilátky než monoklonální imunoglobulin typu IgG nebo IgA (26).

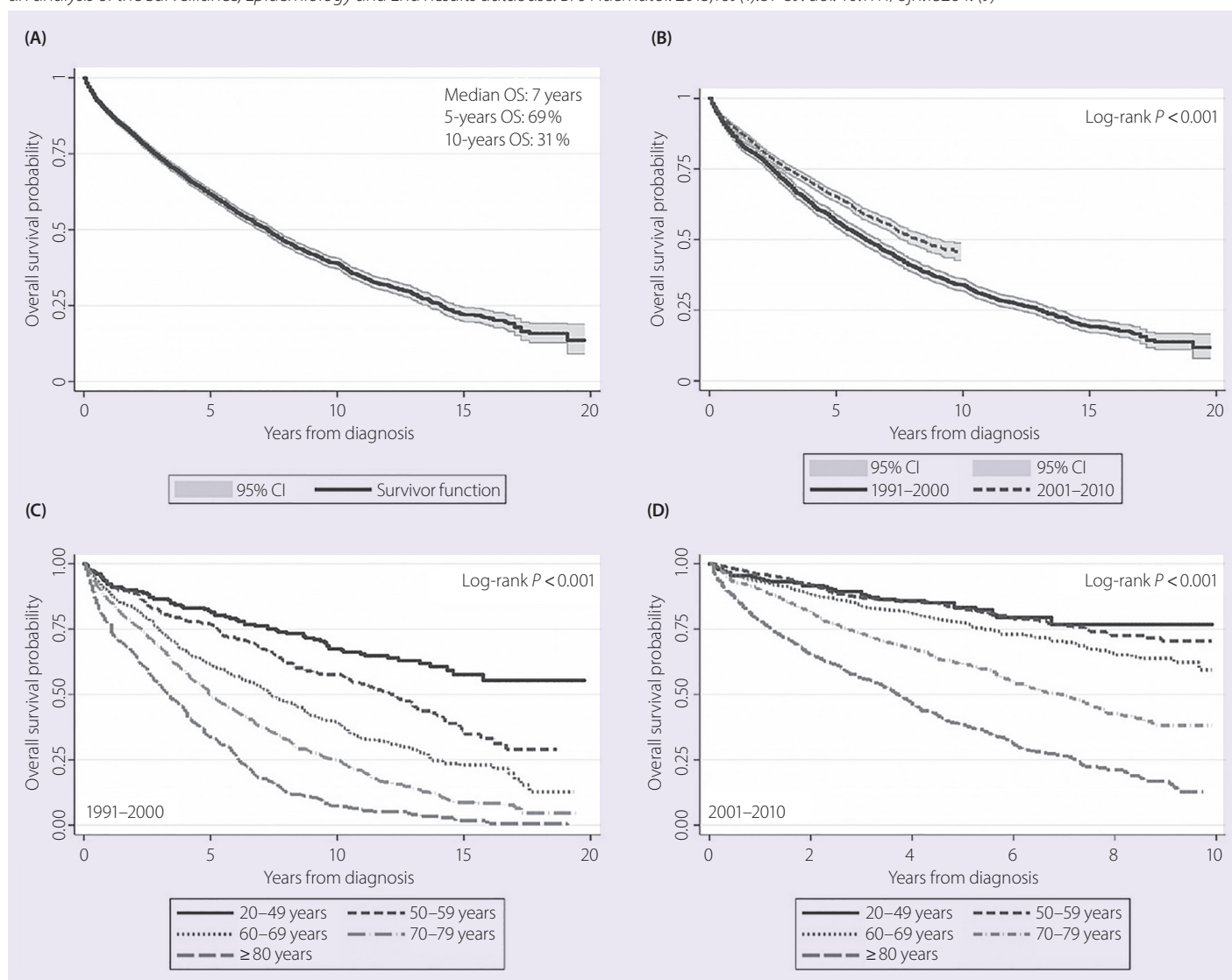
Pro chirurgy je důležité vědět o této nemoci, že často bývá provázena krvácivými projevy. Na jejich etiopatogenezi se podílí jak hyperviskozita, tak interakce M-IgM s trombocyty a proteiny koagulační kaskády, čímž dochází k projevům získané von Willebrandovy choroby, k trombocytopenii, či k jiným poruchám hemostázy. Takže komplexní vyšetření hemostázy by mělo obsa-

hovat u těchto pacientů i analýzu funkce trombocytů.

Koagulopatie těchto pacientů nám občas bránila provést trepanobiopsii pro riziko krvácení. Léčebná plazmaferéza s náhradou odebrané plazmy pacienta konzervami mražené plazmy a albuminu tuto koagulopatii často odstranila, a pak jsme bez problémů provedli trepanobiopsii.

Graf 6.1 Znárodnění zlepšující se prognózy pacientů s MW a zásadním vlivem věku, v němž je stanovena diagnóza

Grafy s poděkováním převzaty z publikace: Castillo JJ, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol.* 2015;169(1):81-89. doi: 10.1111/bjh.13264. (9)



Tab. 6.2 Příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie (MW)

Příznaky vznikající vlivem expanze masy patologických buněk v kostní dřeni či jinde a vlivem cytokinů produkovaných těmito buňkami	Příznaky vznikající fyzikálními či imunologickými vlastnostmi M-IgM
B-symptomy – systémová zánětlivá reakce vyvolaná maligním onemocněním, febrilie či subfebrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti, zvýšené hodnoty zánětlivých markerů, zvýšené CRP, ale často normální prokalcitonin	Hyperviskozita, hypergamaglobulinemická purpura (epistaxe, krvácení z dásní, únava, bolesti hlavy)
Anémie chronických chorob, případně pancytopenie	Neuropatie – v důsledku poškození nervových vláken M-IgM
Lymfadenopatie	Nemoc chladových aglutininů
Hepatosplenomegalie	Kryoglobulinemie
Zcela výjimečně infiltrace extralymfatického orgánu (CNS, plíce)	Další autoimunitní projevy M-Ig uvedené v citovaných publikacích v tabulce 3

Tab. 6.3 Frekvence autoimunitních poškození orgánů a tkání monoklonálním imunoglobulinem typu IgM v souboru 57 pacientů s Waldenströmovou chorobou (26)

Manifestace protilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM	Počet manifestních autoimunit				Celkem	Frekvence
	> 1 současných autoimunitních projevů		Jen 1 autoimunitní projev			
	Ženy	Muži	Ženy	Muži		
Coombs pos. AIHA	4	2	1	2	9	16%
Revmatoidní artritida s poz. revmatoidním faktorem	3	2	1	3	9	16%
Žaludeční vředy s protilátkami proti parietálním buňkám	5	2	0	0	7	12%
Antifosfolipidový syndrom s IgM protilátkami proti kardiolipinu	4	2	0	0	6	11%
Imunitní trombocytopenická purpura (ITP) s antitrombocytárními protilátkami	4	1	0	0	5	9%
IgG antinukleární protilátky (ANA)	2	2	0	1	5	9%
Senzomotorická periferní neuropatie (2 MAG pozitivní)	2	3	0	0	5	9%
Thyreoiditida s protilátkami proti thyreoglobulinu	1	2	0	0	3	5%
Hemolytická anémie s chladovými aglutininy	2	0	1	0	3	5%
Iridocyklitida	2	0	0	0	2	4%
Sjögrenův syndrom s protilátkami typu SSA, nebo SSB	2	0	0	0	2	4%
Systémový lupus erythematosus	1	0	0	0	1	2%
Biliární cirhóza s protilátkami proti mitochondriím	1	0	0	0	1	2%
Temporální artritida	1	0	0	0	1	2%
Glomerulonefritida s protilátkami proti bazální membráně	0	1	0	0	1	2%
Myelopatie (séronegativní)	0	1	0	0	0	1%
Myastenia gravis	1	0	0	0	1	2%
Celkový počet manifestací	35	18	3	6	62	
Celkový počet pacientů s průkazem autoimunity	12	8	3	3	29	

3.3 Kryoglobulinemie

3.3.1 Definice pojmů

Z uvedených komplikací způsobených monoklonálním imunoglobulinem zde podrobněji zmíníme kryoglobulinemii, protože tato jednotka není jednotná a svými příznaky se liší dle toho, zda se jedná o kryoglobulinemii I., II., nebo III. typu. Kryoglobulinemie může provázet i další nemoci, nejen Waldenströmovu makroglobulinemii.

Kryoglobulinemie je termín pro přítomnost bílkovin, které v cévním řečišti při poklesu teploty pod fyziologické rozmezí kryoprecipitují. Klinické příznaky závisí na teplotě, při níž kryoprotein gelifikuje (1, 17).

Kryoglobulinemie se klasifikuje dle komponenty, která precipituje, jak ilustruje tabulka 6.4. Kryoglobulin I. typu je tvořen monoklonálním imunoglobulinem IgM, nebo případně jiným typem monoklonálního imunoglobulinu, který samostatně precipituje při ochlazení, aniž by se specificky vázal na jiné bílkoviny. Patofyziologickým podkladem klinických příznaků je intravaskulární precipitace kryoglobulinu a narušení cirkulace vlivem gelifikace. Kryoglobulinemie I. typu může mít těžké projevy, ale může být také pouhým laboratorním fenoménem bez klinických projevů. Závisí to na teplotě, při níž nastává kryopre-

cipitace. V případě makroglobulinemie se vyskytuje nejčastěji právě tento typ (1, 27).

Kryoglobulin II. typu je definován jako monoklonální imunoglobulin vázající se v chladu na Fc fragmenty polyklonálních imunoglobulinů jiných tříd. Typicky je to monoklonální imunoglobulin typu IgM, vázající se na Fc fragmenty polyklonálních imunoglobulinů typu IgG. Monoklonální IgM má v tomto případě charakter revmatoidního faktoru. Tato nemoc je nazývána smíšená kryoglobulinemie (*mixed cryoglobulinaemia – MC*).

Kryoglobulin III. typu (synonymem polyklonální kryoglobulin) je tvořen pouze polyklonálními imunoglobuliny s tepelnou charakteristikou kryoglobulinů. Je pozorován nejčastěji v souvislosti s hepatitidou C (28–31).

Klinické příznaky

Typickými příznaky kryoglobulinemie I. typu je zblednutí akraálních částí končetin nebo lividní zbarvení těchto okrsků po prochlazení. V některých případech způsobuje chladovou urtikou, a také purpuru. Porucha prokrvení tkání na podkladě kryoglobulinu může vést i k trvalému poškození, nejtěžšími projevy jsou kožní ulcerace a nekrózy a případně poškození ledvin.

Kryoglobulinemie II. typu je imunokomplexová choroba. Způsobuje vaskulitidy do-

minantně malých cév kůže, ledvin, jater a periferních nervů. Typickými klinickými projevy je purpura, ale také kožní nekrózy, nehojící se ulcerace, neuropatie, bolesti kloubů, jak uvádíme v tabulce 6.4. Lékaři z jiných oblastí vědí, že imunokomplexové choroby mají velmi pestré projevy a stejně je to tedy i v těch případech, kdy podstatou imunokomplexu je kryoglobulin (15, 16). Smíšená kryoglobulinemie může poškozovat ledviny a vytvářet v nich obraz membranoproliferativní glomerulonefritidy (28–38).

Několik projevů kryoglobulinemie u našich pacientů ilustrují obr. 6.1–6.5.

Kryoglobulinemie III. typu je způsobena polyklonálními imunoglobuliny s charakterem kryoglobulinu. Často bývá asociovaná s chronickou hepatitidou C, která vyvolává lymfoproliferativní odpověď. Ta se může transformovat do maligní lymfoproliferace, frekvence přechodu dosahuje až 10%. Typické projevy této formy jsou artralgie a kožní purpura, podobně jako u II. typu kryoglobulinemie (28–37).

U Waldenströmovy makroglobulinemie se frekvence symptomatické kryoglobulinemie pohybuje kolem 10%. V roce 2005 Dimopoulos popsal nález monoklonálního kryoglobulinu u 20% ale klinicky významné příznaky kryoglobulinemie pouze u 5% (32).

Tato fakta jsou důvodem, abychom u každého pacienta s MW po stanovení diagnózy

Tab. 6.4 Typy kryoglobulinů a jejich charakteristika

Typ	Frekvence	Klonální původ	třída	Obvyklé koncentrace	Hlavní klinické příznaky	Asociovaná onemocnění
I	10–25%	Monoklonální	Nejčastěji IgM kappa, vzácněji IgM lambda, IgG, vzácně IgA nebo volné lehké řetězce	5–20 g/l	Gangréna, akrocyanóza, Raynaudův syndrom	Lymfoproliferativní onemocnění (MGUS, Waldenströmova makroglobulinemie, myelom aj.)
II	25–60%	Monoklonální + polyklonální	Monoklonální Ig (zpravidla IgM kappa, vzácně IgG) chovající se jako autoprotilátka proti polyklonálnímu IgG (vykazuje tedy aktivitu revmatoidního faktoru)	1–5 g/l	Purpura, artralgie, poškození jater, ledvin, neurologické postižení	Systémová autoimunitní onemocnění (Sjögrenův syndrom, SLE, RA) Lymfoproliferativní onemocnění (NHL) Solidní tumory Nemoc chladových aglutininů Infekce: HCV, HBV, HIV Esenciální smíšená kryoglobulinemie (Neznámá příčina)
III	25–60%	Polyklonální (nebo: oligoklonální** + polyklonální)	Jedna nebo více tříd	< 1 g/l	Purpura, artralgie, poškození jater	Systémová autoimunitní onemocnění (SLE, RA) Gastrointestinální choroby Solidní tumory Infekce: HBV, HCV, HIV, EBV, CMV aj. Esenciální smíšená kryoglobulinemie (Neznámá příčina)

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu; SLE – systémový lupus erythematosus; RA – revmatoidní artritida; NHL – non-hodgkinský lymfom; HCV – virus hepatitidy C; HBV – virus hepatitidy B; HIV – virus získané lidské imunodeficiency; EBV – virus Epstein-Barrův; CMV – cytomegalovirus

*Frekvence jednotlivých typů kryoglobulinů se může značně lišit podle toho, od jakých pacientů jsou do laboratoře posílány vzorky (hematoonkologičtí pacienti mají převážně typ I, revmatologičtí pacienti a pacienti z infekčních ambulancí/klinik převážně typy II a III)

**Pokud je termín oligoklonální použit ve smyslu dva a více různých monoklonálních imunoglobulinů, vylučuje se někdy kryoglobulin takového složení do podkategorie IIB

Obr. 6.1 a 6.2 Kryoglobulinemie s kožními defekty způsobenými vaskulitidou

nechali vyšetřit i případnou přítomnost kryoglobulinu. Pokud ji prokážeme, je nutno tomu trvale uzpůsobit formu transportu vzorků do laboratoře.

Laboratorní průkaz kryoglobulinů

Kryoproteiny jsou bílkoviny, které reverzibilně precipitují, popř. gelifikují při teplotách nižších než 37 °C a po zahřátí se znovu rozpustí. Klinicky nejvýznamnější jsou kryoglobuliny, o kterých bude stručně pojednáno v následujícím textu. Kryoprecipitační vlastnosti však může vykazovat také fibrinogen (40–47).

Podle Broueta et al. (39) dělíme kryoglobuliny do tří typů (Tabulka 6.4).

U typu II a III hovoříme o smíšené kryoglobulinemii.

U kryoglobulinů s monoklonální komponentou (typ I a II) je tato monoklonální komponenta nejčastěji třídy IgM. Udává se, že asi u 10 % pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií vykazuje monoklonální IgM kryoprecipitační vlastnosti (může jít o kryoglobulin typu I nebo i typu II), jak popisuje Dimopoulos (32).

Při podezření na přítomnost kryoglobulinu nebo kryofibrinogenu indikujeme jeho průkaz v laboratoři. Ten je v principu jednoduchý, ale vyžaduje odběr, transport a zpracování vzorku při 37 °C. Vždy odebíráme vzorek srážlivé a nesrážlivé krve k získání séra, resp.

plazmy. Je doporučen odběr nalačno a do zkumavky bez separačního gelu, aby se předešlo možným interferencím. Zkumavky i odběrové jehly musí být před odběrem přehřáté na 37 °C! V laboratoři je třeba po převzetí vzorek ponechat nejméně 30 minut (recentní doporučení uvádí dokonce dobu 2 hodin) při 37 °C a poté centrifugovat při 37 °C. Získané vzorky (sérum a plazmu) poté uložíme do lednice, kde je denně pozorujeme po dobu jednoho týdne. Zatímco kryoglobuliny I. typu vytvoří kryoprecipitát zpravidla do druhého dne (obr. 6.6), kryoglobuliny II. a zejména III. typu mohou vytvářet kryoprecipitát až s několika denní latencí. Kliničtí lékaři by měli vědět, že na výsledek budou čekat přibližně 1 týden

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINEMIE, KLINICKÉ PŘÍZNAKY, PŘEHLED LÉČEBNÝCH MOŽNOSTÍ A VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU IBRUTINIBEM

Obr. 6.3 a 6.4 Nekróza vzniká důsledkem kryoglobulinemie při prochlazení



(není proto možné ho požadovat ve statimovém režimu).

Některé laboratoře mohou požadovat odběr dvou zkumavek srážlivé a dvou zkumavek nesrážlivé krve; po výše popsaném zpracování pak sérum, resp. plazmu z jedné zkumavky uchovávají při 37°C a z druhé zkumavky v lednici. Výhodou je možnost porovnat v *teplém* a *chladném* vzorku elektroforetický obraz a koncentrace imunoglobulinů, popř. i dalších bílkovin. Nevýhodou je komplikovanější zpracování.

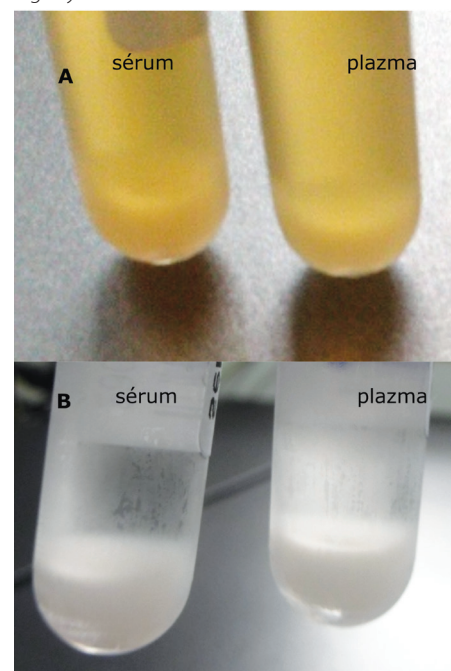
V případě nálezu kryoprecipitátu je zásadní odlišit, zda je přítomen v séru i plazmě nebo pouze v plazmě. V prvním případě se jedná o kryoglobulin, ve druhém případě o kryofibrinogen. Podle potřeby můžeme kryoprecipitát charakterizovat odsátím supernatantu a opakovaným promytím chladným fyziologickým roztokem nebo fosfátovým pufrům (PBS). Po každém odsátí supernatantu a napipetování

promývacího roztoku je nutné vzorek okamžitě uložit zpět do lednice a počkat, až se kryoprecipitát znovu dokonale vytvoří (nejlépe do druhého dne), někteří autoři místo toho doporučují centrifugaci v chlazené centrifuzě po každém promytí. Je doporučeno promýt vzorek třikrát a poté precipitát rozpustit v promývacím roztoku zahřátém na 37°C. Následně provedeme elektroforézu (obr. 6.6) a imunofixaci. Výhodná zde může být kapilární elektroforéza a imunsubtrakce, neboť tyto analýzy probíhají při teplotě blízké 37°C. Při použití gelové elektroforézy s instrumentací a reagensii firmy Sebia se nám osvědčila úprava vzorku Fluidilem (obr. 6.7); někteří autoři doporučují před elektroforézou ošetřit vzorek redukčním činidlem, např. β -merkaptoethanolem nebo dithiothreitem. V každém případě vzorek ponecháme při 37°C do odečtení výsledku pro případ, že se napoprvé

Obr. 6.5 Poškození ušního boltce při kryoglobulinemii



Obr. 6.6 Vzhled kryoprecipitátu ve vzorku séra a plazmy; A – před promytím, B – po promytí fyziologickým roztokem



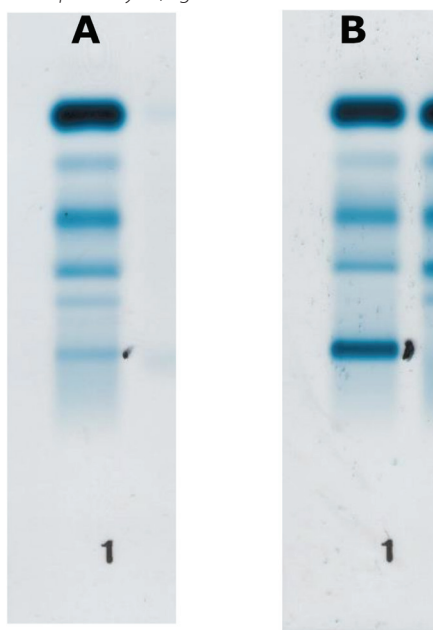
vyšetření nepovede a bude třeba ho opakovat za modifikovaných podmínek.

Existuje také několik metod, kterými můžeme odhadovat kvantitu kryoprecipitátu – jako kryokrit vyjadřující v podstatě objemový podíl kryoprecipitátu na celkovém objemu vzorku séra, jako koncentraci celkové bílkoviny a/nebo imunoglobulinů (IgG + IgM + IgA) v promytém precipitátu, popř. rozdíl koncentrací imunoglobulinů ve vzorku uchovávaném při 37°C a vzorku uchovávaném v lednici.

Obr. 6.7 Elektroforéza vzorku zahřátého na 37 °C s kryoglobulinem IgM kappa

A – bez úpravy Fluidilem, denzitometrická hodnota M komponenty 2,1 g/L

B – s úpravou Fluidilem, denzitometrická hodnota M komponenty 14,2 g/L



Odlišení kryoglobulinu typu I a II nemusí být vždy snadné. Je důležité vždy indikovat stanovení revmatoidního faktoru (RF). U typu I je jen vzácně pozitivní (dle níže citované studie u 6,5 % pacientů v séru a u žádného ze 139 testovaných pacientů v kryoprecipitátu). U typu II a III lze teoreticky očekávat pozitivitu RF, přestože v největším publikovaném souboru pacientů (43) se jeho průkaz překvapivě zdařil jen v menšině případů.

U všech případů smíšené kryoglobulinemie (typy II a III) musíme bezpodmínečně pomýšlet na možnost infekce virem hepatitidy C a ordinovat příslušná vyšetření.

Při podezření na kryoglobulinemickou vaskulitidu indikujeme také stanovení složek komplementu (C3, C4) a CH50.

Další výběrově indikovaná laboratorní vyšetření směřují k potvrzení či vyloučení asociovaných onemocnění uvedených v Tabulce I (průkaz dalších uvedených infekčních agens či protilátek proti nim, autoprotilátky v séru aj.).

Na závěr je třeba zmínit, že není-li kryoglobulin laboratorně prokázán, ale klinické podezření na kryoglobulinemii jako pravděpodobnou příčinu pacientových obtíží trvá, pokus o detekci kryoglobulinu nejméně jednou zopakujeme. I při dodržení všech preana-

lytických podmínek na špičkovém pracovišti bylo mezi opakovaně testovanými pacienty, u nichž při prvním vyšetření kryoglobulin nebyl prokázán, zaznamenáno 9 % pozitivních výsledků (43).

Podrobná doporučení pro detekci kryoglobulinů a interpretaci nálezu, vycházející z vlastních dlouhodobých zkušeností, recentně publikovali autoři z imunologické laboratoře nemocnice Edouarda Herriota v Lyonu (44).

4 Stanovení diagnózy

Onemocnění nese jméno po autorovi jeho prvního popisu, Janu Waldenströmovi, který byl zveřejněn v roce 1944, viz obr. 6.8. Mezinárodní klasifikace nemocí definuje diagnózu Waldenströмова makroglobulinemie (MKN-10 kód C88.0) následovně: přítomnost M-IgM, infiltrace kostní dřeně lymfoplazmocy-tárním lymfomem – tedy klonálními lymfocyty, lymfoplazmocytoïdními buňkami a plazmocyty. Typický imunofenotyp je CD19, CD20 a negativní CD5, CD10 a CD23. Tento typ lymfomu není tvořen jen jedním morfologickým typem buněk, proto se stanovit diagnózu z aspirátu kostní dřeně obvykle nedaří. Stanovení diagnózy lymfoplazmocytoïrní infiltrace kostní dřeně dle Owena (2003) také neobsahuje žádné procentové kritérium patologických buněk v kostní dřeně na rozdíl od mnohočetného myelomu (48). To zdůrazňujeme, protože v publikacích z Mayo Clinic byla a je stále používána definice vyžadující 10 % podíl patologických buněk v kostní dřeně (49). Toto procentové kritérium však nebylo skupinou zvanou *International*

Workshop on Waldenström macroglobulinaemia akceptováno (50).

Definice dle Owena také neobsahuje hraniční koncentraci M-IgM na rozdíl od mnohočetného myelomu, protože koncentrace M-IgM nekoreluje s mírou infiltrace kostní dřeně. Koncentrace M-IgM závisí mimo jiné na poměru klonálních lymfocytů, lymfoplazmocytoïrní a plazmocytoïrní. Pokud je více patologických plazmocytoïrní a méně patologických lymfocytů, tvoří se více M-IgM, pokud je více patologických lymfocytů a méně patologických plazmocytoïrní, tvoří se méně M-IgM.

A proto se setkáváme s pacienty, kteří mají masivní infiltrace kostní dřeně a jen nevelkou koncentraci M-IgM a naopak. Na rozdíl od mnohočetného myelomu u MW není přímá závislost koncentrace M-IgM na míře infiltrace v kostní dřeně (48)!

Uvádí se i možnost transformace MGUS typu IgM do mnohočetného myelomu typu IgM, ale tyto případy jsou podstatně vzácnější a odlišit tyto dvě jednotky není zcela jednoduché, jak popisuje Elba (51). Diagnózy, připadající v úvahu při průkazu IgM, uvádí tabulka 6.5.

Termín asymptomatická (doutnající) Waldenströмова makroglobulinemie se používá pro případy, kdy je v kostní dřeně jednoduše značná infiltrace odpovídající lymfoplazmocytoïrnímu lymfomu a nejsou přítomny příznaky nemoci, které by zhoršovaly kvalitu života člověka a není nutná léčba. Termín symptomatická Waldenströмова makroglobulinemie znamená, že tato nemoc již snižuje kvalitu života člověka a je třeba ji léčit.

Obr. 6.8 Fotografie Jana Waldenströma a první popis choroby, která nese jeho jméno



Waldenströмова makroglobulinemie

Acta Medica Scandinavica. Vol. CXVII, fasc. III–IV, 1944.

(From Med. Clin. Akad. Hospital, Uppsala (Sweden). Chief: Prof. G. Bergmark).

Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome?

By

JAN WALDENSTRÖM.

Submitted for publication September 2, 1943.

Maligní lymfoplazmocytoïrní proliferace v kostní dřeně tvořící monoklonální IgM imunoglobulin

Tab. 6.5 Klinické jednotky spojeny s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM dle doporučení pro diagnostiku a léčbu z roku 2021
Viz Marie Gerz, et al. (49) a doporučení European Myeloma Network z roku 2018 (50)

	Monoklonální imunoglobulin typu IgM	Příznaky nádorové masy, infiltrace kostní dřeně (anémie) anebo lymfadenopatie	Infiltrace kostní dřeně	Symptomy způsobené monoklonálním IgM
MGUS-IgM	+	–	–	–
Asymptomatická (doutnající) Waldenströмова makroglobulinemie	+	–	+	–
S IgM související poruchy (<i>IgM-related disorder</i>) ■ chladové aglutininy ■ typ II kryoglobulinu, neuropatie ■ amyloidóza z lehkých řetězců ■ další velmi vzácné poruchy způsobené vazbou M-IgM na antigeny lidského těla	+	–	±	+
Symptomatická Waldenströмова makroglobulinemie	+	+	+	±

Jak již výše uvedeno, pacienti s aktivní nemocí mají občas závažné koagulační problémy, protože M-IgM může interferovat s koagulační kaskádou a pak je provedení trepanobiopsie spojeno s určitým rizikem. A v této situaci je přínosné flowcytometrické vyšetření kostní dřeně (52–53).

Se stanovením diagnózy souvisí dnes i podrobnější molekulárně biologické vyšetření, které bylo ale v časopise Klinická onkologie i v další české literatuře opakovaně podrobně diskutováno (54–58). Tyto citované práce objasňují význam mutací v lymfoplazmocytárních buňkách v genu pro MYD88, které jsou přítomny u většiny pacientů a význam mutace v genu pro CXCR4, která je přítomna přibližně u třetiny pacientů. Detekce mutace *MYD88* je podstatná pro volbu vhodné terapeutické strategie, protože inhibitor BTK ibrutinib má největší účinek u pacientů s mutovaným *MYD88* a wt *CXCR4*.

V databázi PubMed je do roku 2022 pouze jedna práce, zaměřená na analýzu zobrazení MW metodou FDG-PET/CT. Celkem 35 pacientů podstoupilo toto vyšetření před zahájením léčby. Kombinované PET/CT zobrazení detekovalo pozitivní nálezy u 83 % pacientů se symptomatickou chorobou, zatímco konvenční CT nacházelo patologické nálezy pouze u 20 % vyšetřených. Abnormální signál z kostní dřeně byl ale detekován jen u 43 % pacientů. Autoři této práce uzavírají, že FDG-PET/CT může pomoci upřesnit množství patologické tkáně (59). Fakt, že jen necelá polovina pacientů měla zvýšenou akumulaci FDG v kostní dřeni, i když u nich byla histologicky prokázána její infiltrace, se vysvětluje nízkou proliferační rychlostí patologických buněk, která je spojená s nízkou FDG-aviditou.

Aktivita nemoci se hodnotí dle vývoje celkového a monoklonálního imunoglobulinu. Obě metody informují o vývoji koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, ale dle našich pozorování se progresse výrazněji odráží v dynamice zvyšování celkového IgM (stanovený nefelometrií) než v dynamice zvyšování monoklonálního IgM (stanovený elektroforézou a následnou denzitometrií). Proto u těchto pacientů sledujeme jak vývoj koncentrace monoklonálního IgM, tak i vývoj koncentrace polyklonálních imunoglobulinů IgG, IgM IgA stanovených nefelometrií.

S progresí či ústupem nemoci souvisí také vývoj koncentrace hemoglobinu. U pacientů, u nichž byla vstupně zvýšená hodnota CRP (jako projev lymfoplazmocytárním lymfomem vyvolané zánětlivé reakce), lze i na CRP pohlížet jako na ukazatel aktivity choroby (60).

Vývoj poměru volných lehkých řetězců je u této choroby přehližený ukazatel, ale dle

citovaných publikací (4, 60, 61, 62, 63) a i vlastních zkušeností taktéž odráží vývoj aktivity nemoci. Poměr FLC je obsažen i v prognostickém indexu pro transformaci MGUS-IgM do symptomatické formy MW (4).

5 Léčba

IgM gamapatie se pomalu kontinuálně vyvíjí z MGUS-IgM přes asymptomatickou formu do symptomatické formy MW, která již vyžaduje léčbu. A tak bylo nutno řešit otázku, kdy je optimální zahájit léčbu? Odpovědi na tuto otázku byly opakovaně publikovány (49, 50, 60, 64). V současnosti jsou platná doporučení pro zahájení léčby uvedena v tabulce 6.6.

Někteří pacienti s výrazně zvýšenou hodnotnou M-IgM a infilrací kostní dřeně přesahující 30 % nemusí mít žádné symptomy a roky nevyžadují léčbu, a to i při koncentraci celkové bílkoviny kolem 100 g/l. Naopak pacienti s nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu a minimální infilrací kostní

Tab. 6.6 Indikace pro zahájení léčby Waldenströmovy makroglobulinémie dle European Myeloma Network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias (50, 64) a dle doporučení České myelomové skupiny, které publikoval v roce 2022 Kaščík a kol. (60)

Klinické indikace pro léčbu
Horečka způsobená nemocí, noční pocení, úbytek hmotnosti, patologická únava neboli projev systémové zánětlivé reakce
Lymfadenopatie, která je buď symptomatická nebo takzvaně bulky (≥ 5 cm v maximálním rozměru)
Hyperviskozita
Symptomatická hepatomegalie a/nebo splenomegalie
Symptomatická organomegalie nebo infiltrace orgánu či tkáně
Periferní neuropatie způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Laboratorní indikace pro léčbu
Symptomatická kryoglobulinemie
Anémie způsobená chladovými aglutininy
Imunitní hemolytické anémie a/nebo trombocytopenie
Amyloidóza z lehkých řetězců způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Nefropatie způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Anémie, hemoglobin ≤ 100 g/l
Trombocytopenie, počet trombocytů < 100 × 10 ⁹ /l

dřeně mohou již vyžadovat léčbu, protože monoklonální imunoglobulin poškozují tělo nemocného (neuropatie, amyloidová depozita, anémie s chladovými aglutininy, kryoglobulinemie). Symptomatická hyperviskozita je vzácná při koncentraci celkového IgM pod 40 g/l, obvykle se začíná manifestovat až při koncentraci IgM nad 40 g/l. Příznaky nemoci zůstávají v průběhu času stejné a jsou zachyceny již ve starší citovaných publikací českých a slovenských autorů (1–3, 6, 10–27), zatímco názory na optimální léčbu se rychle mění a cílem tohoto textu je hlavně nastavit zrcadlo vývoji názorů na léčbu z pohledu roku 2022.

5.1 Léčba v letech minulých

Prvním lékem, dnes již nepoužívaným, byl chlorambucil (Leukeran) a posléze i další alkylační cytostatika a později jejich kombinace. Na přelomu tisíciletí se krátkodobě dostaly do popředí kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem, které nás lékaře zpočátku fascinovaly vysokým počtem léčebných odpovědí, ale po prvním nadšení začaly přicházet zprávy o vysoké frekvenci hematologických komplikací (dlouhodobý dřeňový útlum, vysoká frekvence vzniku myelodysplastického syndromu (MDS) s přechodem do akutní myeloidní leukemie (AML)). Tyto pozdní hematologické komplikace vedly k opuštění kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem, přesněji řečeno k nedoporučení používat tuto kombinaci v první nebo ve druhé linii léčby. Kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem dnes může být zvažována pouze u velmi pokročilých forem nemoci, když již není, co jiného, méně toxického, nabídnout. Každopádně dnes nelze nabízet kombinaci fludarabinu s cyklofosfamidem pacientům v rámci první či druhé linie léčby. Intenzivní léčebné režimy, používané pro léčbu agresivních lymfomů, přestaly být v této indikaci také používány, protože byly zbytečně toxické (60, 65, 66, 67).

5.2 Přínos antiCD20 protilátek pro léčbu MW

Z pohledu imunofenotypu patologických buněk patří lymfoplazmocytární lymfom, morfologický podklad Waldenströmovy makroglobulinemie, do skupiny, kterou nazýváme *CD20 pozitivní lymfoproliferace*. A proto

je rituximab dnes již standardní součástí léčby této nemoci. Díky nepřítomnosti dlouhodobé toxicity a absence myelosupresivního působení je součástí všech léčebných kombinací, používaných pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie.

Rituximab samotný však nedosahuje dostatečné léčebné odpovědi. Počet léčebných odpovědí (MR and PR) dosahuje < 55 % a je podstatně horší, než jsou výsledky kombinovaných režimů. Autoři metaanalýzy publikovaných dat dospěli k závěru, že počet léčebných odpovědí je vyšší po léčbě dvojkombinací než po monoterapii rituximabem (73 % vs. 44 %) (68).

Rituximab má dokonce nižší počet léčebných odpovědí než alkylační cytostatika, chlorambucil anebo kladribin. Proto samotný rituximab je doporučován autory z Mayo Clinic pouze pro pacienty s periferní neuropatií způsobenou monoklonálním imunoglobulinem IgM, kteří ale při komplexním vyšetření nemají symptomatickou formu MW (49, 69, 70).

Podání antiCD20 protilátek, jako je rituximab, je spojeno s rizikem dočasného vzestupu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, aniž by to znamenalo progresi. Tomuto fenoménu se říká *IgM-flare*. Dočasný vzestup koncentrace M-IgM může zvýšit viskozitu séra. Při kombinaci rituximabu s chemoterapií je tento fenomén méně výrazný, ale také jej pozorujeme u našich pacientů (71).

Proto se někdy v případech vyšší koncentrace celkové bílkoviny a M-IgM přidávají antiCD20 monoklonální protilátky až od druhého cyklu léčby. Na zvažování je udržovací léčba rituximabem i když ne zcela ve všech studiích byla přínosem (72).

Rituximab v kombinaci s cyklofosfamidem byl dlouho zlatým standardem, ve druhém desetiletí tohoto století byl považován za optimální kombinaci dosahující maximální efekt při minimálních nežádoucích účincích.

Rituximab a cyklofosfamid dosahuje 83 % celkových léčebných odpovědí (*Overall Response Rate – ORR*) při minimální toxicitě a dvouletém bezpříznakovém přežití (*progression free survival – PFS*) je 67 % a dvouleté tumor specifické přežití je 90 % (73). Recentní analýza 72 pacientů z Mayo Clinic, léčených kombinací rituximab, cyklofosfa-

mid a dexametazon popisuje 83 % léčebných odpovědí (ORR), medián PFS byl 35 měsíců a medián celkového přežití (*overall survival – OS*) byl 95 měsíců (74).

Rituximab je používán již více než 20 let. Byl schválen pro klinickou praxi agenturou FDA (*Food and Drug Administration*) v listopadu roku 1997 a evropskou agenturou EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) v červnu roku 1998.

Pro pacienty s Waldenströmovou makroglobulinemií byl rituximab standardně používán s cyklofosfamidem (60, 73, 74) a nověji s bendamustinem.

V dalších letech byly testovány jak protilátky s jiným cílem, s, nebo bez navázaného toxinu, tak probíhaly snahy o optimalizaci antiCD20 monoklonální protilátky s cílem zvýšit vazebnou kapacitu na CD20 antigen, nebo zvýšit aktivitu této protilátky.

Ofatumumab byl syntetizován tak, aby se vázal na nový membránový epitop, a tedy vedl k výraznější, na komplementu závislé, cytotoxicitě ve srovnání s rituximabem (75). Ale i přes vyšší vazebnou kapacitu nebyla prokázána superiorita ofatumumabu nad rituximabem v rámci srovnávací studie u pacientů folikulárním lymfomem.

Nicméně podání ofatumumabu se objevilo v doporučení pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie z roku 2016 (76) a v odborné literatuře je několik publikací, které pozitivně hodnotí použité této látky u pacientů s MW a doporučují ji pro léčbu pacientů s MW (77–79). Další testovanou látkou byl obinutuzumab. Obinutuzumab je typ II anti-CD20protilátka, s nižší cytotoxicitou závislou na komplementu, ale s větší intenzitou buněčné cytotoxicity závislé na protilátce. Obinutuzumab je *in vitro* více účinný než rituximab (80). Srovnávací studie rituximabu, ofatumumabu a obinutuzumabu provedené *in vitro* a na xenograftovém modelu uvádějí, že právě obinutuzumab je z těchto tří antiCD20 monoklonálních protilátek nejúčinnější (80). A proto právě obinutuzumab používáme u pacientů netolerujících rituximab, pokud se nám podaří získat souhlas plátce zdravotní péče (81). Zatím pouze jedna klinická studie začlenila obinutuzumab do léčby Waldenströmovy makroglobulinemie v kombinaci s idelalisibem (82).

5.3 Bendamustin

Výsledky léčby MW kombinací rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu v posledních letech překonávají léčebné výsledky kombinace rituximabu a bendamustinu. Tento fakt chceme doložit výčtem klinických studií, které k tomuto závěru vedly, protože bendamustin je možné podat pacientům s MW jen se schválením revizního lékaře.

5.3.1 Bendamustin u dříve léčených pacientů

První zkušenosti s léčbou MW bendamustinem byly publikovány však již v roce 2011. Šlo o 24 pacientů s relapsem MW či refrakterním na iniciační léčbu. Všichni tito již dříve léčení pacienti dostávali bendamustin (90 mg/m²) dva dny po sobě plus rituximab, podávaný ve čtyřtýdenních intervalech. Medián podaných cyklů byl 5. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) u této předléčené populace byl 83 % (20/24). Medián PFS byl 13,2 měsíce. Prolongovaná myelosuprese byla častější u těch pacientů, kteří byli v rámci předchozí léčby vystaveni fludarabinu nebo kladribinu. Treon se spolupracovníky z Harvardu (Boston) tak prokázal, že bendamustinem v kombinaci s rituximabem lze získat vysoký počet léčebných odpovědí i u předléčených nemocných (83).

K podobným závěrům o vysokém počtu odpovědí u předléčených nemocných dospěla italská studie z roku 2015. Obsahovala 71 pacientů s mediánem věku 72 let, s relabovaným či refrakterním MW (medián 2 linie předchozí léčby). Kombinace rituximab a bendamustin dosáhla PR u 74,6 % pacientů a PR + MR bylo 80,2 %. Roční a tříletý PFS byl 80 % a 60 %. Autoři této studie prokázali, že bendamustin je vhodným lékem i pro starší pacienty (84).

5.3.2 Bendamustinem u dříve neléčených pacientů

U nově diagnostikovaných pacientů se začal bendamustin testovat v rámci klinických studií o něco později. Závěry francouzské studie byly zveřejněny v roce 2019. Celkem 69 dříve neléčených pacientů s MW bylo léčeno kombinací bendamustinu a rituximabu. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) po 18 měsících od léčby byl 97 % a dvouleté PFS

dosáhlo 87 %. Jak mutace MYD 88, tak CXCR4 neměly vliv na počet léčebných odpovědí (85).

Ve stejném roce 2019 potvrdila vysoký počet léčebných odpovědí také skupina *East German Lymphoma Study Group*. Šlo velkou studií, do níž bylo zařazeno 293 pacientů s MW, léčených rituximabem a bendamustinem. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) byl 91,4 % a pětileté přežití 78 %. Medián PFS byl 65,3 měsíců. Tato studie testovala přínos udržovací léčby, ale neprokázala signifikantní rozdíl mezi skupinou s nebo bez udržovací léčby rituximabem (86).

5.3.3 Srovnávací studie kombinace rituximab bendamustin s jinými režimy

Základem pro rozhodování o léčbě jsou srovnávací studie. První zprávy o excelentním výsledku kombinaci rituximabu a bendamustinu vplynuly v roce 2013 (tedy před 9 lety) z německé studie. V prospektivní randomizované studii byla léčba bendamustinem a rituximabem srovnávána s režimem R-CHOP ve skupině pacientů s low grade lymfomy. Jednu podskupinu tvořili pacienti s Waldenströmovou makroglobulinémií, celkem 41 pacientů. Z nich 22 dostalo bendamustin a 19 R-CHOP. V obou podskupinách počet léčebných odpovědí dosáhl 95 %, ale medián PFS byl signifikantně delší ve skupině léčené bendamustinem. Medián PFS ve skupině léčené R-CHOP byl 36 měsíců, zatímco ve skupině léčené bendamustinem nebyl v době hodnocení dosažen, ($P < ,001$). V době analýzy byly prokázány jen 4 relapsy (18 %) ve skupině léčené rituximabem bendamustinem, zatímco ve skupině léčené R-CHOP bylo v té době již prokázáno 11 relapsů (58 %). To jsou výsledky jen pro podskupinu Waldenströmovy makroglobulinémie, ale lepší výsledky měli všichni pacienti této studie léčení rituximabem bendamustinem. Pacienti léčení bendamustinem měli nejen lepší léčebnou odpověď a menší počet relapsů, ale i tolerance

léčby byla v této skupině podstatně lepší. Po bendamustinu není alopecie, byla menší hematologická toxicita a méně infekcí, ale i menší počet neuropatií (87). Tato práce iniciovala další ověřování.

O pár let později v roce 2017 bylo z Dan Farber Institut v USA zveřejněno závěrečné hodnocení studie, které u pacientů s MW srovnávala tři režimy: rituximab s bendamustinem oproti režimu rituximab, cyklofosamid a dexametazon případně rituximab, bortezomib a dexametazon. Všechny režimy měly vysoký počet léčebných odpovědí, ale riziko progresu po léčbě bylo menší u pacientů léčených kombinací bendamustin a rituximab nebo bortezomib-dexametazon-rituximab ve srovnání s léčbou cyklofosamidem a rituximabem neboli bendamustin s rituximabem dosáhl delší léčebné odpovědi než režim rituximab cyklofosamid a dexametazon (88).

Největší srovnávací analýza je z Mayo Clinic. Výsledky této studie shrnuje tabulka 6.7.

Do této srovnávací analýzy bylo zařazeno 160 pacientů. Z nich 60 bylo léčeno rituximabem a bendamustinem (z toho 43 pacientů s relabující nemocí a jen 17 mělo rituximab a bendamustin jako iniciační léčbu). Celkem 100 pacientů bylo léčeno rituximabem, cyklofosamidem a dexametazonem, 50 z nich v rámci iniciační léčby a 50 v rámci léčby relabující nemocí.

U pacientů dříve neléčených dosáhla léčba rituximab a bendamustin ORR 93 %, zatímco léčba rituximabem, cyklofosamidem a dexametazonem dosáhla ORR 96 %. Dvouleté PFS dosáhlo z dříve neléčené skupiny pacientů 88 % po kombinaci s bendamustinem a vs. 61 % po kombinaci s cyklofosamidem ($p = 0,07$).

U podskupin již dříve léčených pacientů bylo ORR 95 % po bendamustinu a rituximabu vs. 87 % po kombinaci rituximab cyklofosamid a dexametazon ($p = 0,45$). Medián PFS ve skupině s bendamustinem byl 58 měsíců, zatímco ve skupině s cyklofosamidem jen 32

Tab. 6.7 Srovnávací studie rituximab + cyklofosamid + dexametazon vs rituximab + bendamustin. Léčené výsledky jsou lepší jak u dříve neléčených pacientů, tak u pacientů s relapsem nemoci. Celkem bylo léčeno 60 pacientů bendamustinem a rituximabem a 100 pacientů kombinace cyklofosamid, rituximab, bendamustin (89)

	ORR	2leté PFF		Medián PFS (měsíce)
BR (primoléčba)	93 %	88 %	p = 0,07	Neuveden
RCD (primoléčba)	96 %	61 %		Neuveden
BR (další linie)	95 %	66 %	p = 0,08	58
RCD (další linie)	87 %	53 %		32

BR – bendamustin + rituximab, RCD – rituximab, cyklofosamid a dexametazon

měsíců. Dvouleté PFS bylo 66 % po bendamustinu vs. 53 %; po režimu s cyklofosfamidem ($p = 0,08$). A tyto výsledky byly nezávislé na MYD88 statusu (89).

A tato fakta doplnila metaanalýza používaných režimů z roku 2016 (90).

A proto je v letech 2021 a i v roce 2022 preferován pro pacienty s MW režim bendamustin a rituximab.

Pouze v případě infiltrace centrálního nervového systému (Bing Neel syndrom) je preferován léčba pronikající přes hemocefalickou bariéru (60, 64) a dle prvních zpráv také ibrutinib překonává hemocefalickou bariéru a dosahuje rychle ústupu symptomů a ústupu infiltrace nervového systému na zobrazovacích vyšetřeních (91).

Účinek kombinace bendamustin a rituximab lze zvýšit ještě přidáním bortezomibu, ale zvýší se tak i toxicita léčby (92, 93).

5.4 Použití léků u MW, které se standardně používají pro léčbu myelomu

5.4.1 Thalidomid a lenalidomid

Nové léky, které v klinických studiích prokázaly přínos pro pacienty s mnohočetným myelomem, jsou také účinné u MW. Kombinace rituximabu s thalidomidem dosáhla celkové léčebné odpovědi (ORR) u 72 % pacientů, ale neuropatie byla závažnou komplikací této léčby (94). A proto další studie testovaly lenalidomid.

Rituximab v kombinaci s lenalidomidem dosáhl ve studii z USA 50 % ORR, ale jen 25 % PR (95). Ve studii z Francie dosáhl lenalidomid v monoterapii pouze ORR 29 % a taktéž k nežádoucím účinkům patřila anémie (96).

Imidy, thalidomid a lenalidomid mají potenciál u části pacientů přinést v kombinaci s rituximabem léčebnou odpověď. Mají však potenciál zhoršit subklinickou neuropatii, která nebývá u pacientů s MW zřídka, a prohlubují anémii. Imidy určitou účinnost u MW mají, ale jiné léky jsou účinnější (49).

5.4.2 Bortezomib

Bortezomib má potenciál dosáhnout léčebné odpovědi nejen u mnohočetného myelomu, ale také u MW. Dimopoulos na to poukázal téměř před 12 lety (97, 98). Klinické

studie, které s tímto lékem proběhly, prokázaly léčebnou odpověď (ORR) s rozmezí 81–96 %. Bortezomib byl použit jak ve schématu s aplikací 2× týdně první dva týdny ve třítydenním intervalu, tak i s aplikací 1× týdně (99, 100, 101). Mutace CXCR4 nesnižuje počet léčebných odpovědí při léčbě bortezomibem (102).

Kombinace rituximabu a bortezomibu, podávaného 1× týdně u dříve neléčených nemocných vedla k parciální remisi u 23 z 26 pacientů a roční bezpříznakové přežití (PFS) bylo 79 % (103). Skupina nazvaná *The European Myeloma Network* použila podobný protokol (bortezomib + rituximab + dexametazon) taktéž u dříve neléčených nemocných. První cyklus proběhl bez rituximabu s cílem snížit riziko IgM-flare. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) byl 85 %, medián PFS byl 42 měsíců a tříleté celkové přežití (OS) bylo 81 % (104).

Periferní neuropatie byla v průběhu léčby diagnostikována u 46 %. Bortezomib-rituximab-dexametazon je tedy také alternativou pro léčbu relapsu, ale je třeba pečlivého sledování a vyhodnocování míry neuropatie, která po zahájení léčby nastupuje docela časně (104).

Kombinace s bortezomibem byla taktéž testována u pacientů s nemocí chladových aglutininů, počet léčebných odpovědí (RR) zde však byl jen 32 % (105). A to je podstatně slabší výsledek než při léčbě nemoci chladových aglutininů kombinací rituximabu a bendamustinu s 78 % celkových léčebných odpovědí, 53 % kompletních remisí a trváním léčebné odpovědi více než 88 měsíců (106). Ale bortezomibový režim se osvědčil u pacientů se získaným von Willebrandovým syndromem (107, 108).

Bortezomib je tedy účinný, ale je provázen nepřehlédnutelnou neuropatií u pacientů s MW. Jeho účinnost byla potvrzena opravdu již velkým počtem publikací (109, 110), takže spolu s okolností, že generické preparáty zlevnily léčbu, tyto kombinace představují reálnou možnost i pro naše pacienty.

5.4.3 Karfilzomib

Karfilzomib je dalším z této skupiny, na rozdíl od bortezomibu nepatří do spektra jeho nežádoucích účinků neuropatie, a přitom má u MW docela vysokou účinnost. Kombinace

karfilzomib, dexametazon a rituximab u pacientů dříve neléčených dosáhla ORR 87 %, u 10 % PR a u 10 % VGPR. Po dvou letech 65 % léčených zůstávalo bez progresu nemoci. Periferní neuropatie anebo kardiomyopatie při léčbě postihly jen 3 % léčených (111). V další retrospektivní analýze profitovalo z karfilzomibu šest ze šesti pacientů s MW (112). Karfilzomib v kombinaci s antiCD20 monoklonální protilátkou je tedy také účinný režim pro pacienty s MW, ale u nás hůře dostupný než bortezomib (111–113).

5.4.4 Ixazomib

Nejmladší zástupce této skupiny léků si ponechává stejnou výhodu jako karfilzomib (absence neurotoxicity), ale navíc k jeho přednostem patří perorální podávání. A tak není divu, že je mu věnována spousta pozornosti v souvislosti s MW. Perorální inhibitor proteazomu, ixazomib, při kombinaci s dexametazonem a rituximabem v souboru 26 pacientů dosáhl celkové léčebné odpovědi u 96 % pacientů, parciální remise u 77 % a u 19 % bylo dosaženo VGPR. Medián PFS byl 40 měsíců. Medián intervalu k dosažení léčebné odpovědi byl pouze 8 týdnů. Tato studie ukazuje, že ixazomib by v budoucnu mohl být často používaným lékem u MW (114).

V roce 2022 byly zveřejněny první výsledky evropské studie s ixazomibem a rituximabem, tentokrát u relabujících pacientů. Pacienti dostali 8 cyklů rituximabu, ixazomibu. Počet ORR dosáhl 71 %, což je u předléčených pacientů dobrý výsledek, ve 14 % případů se jednalo o VGPR. Medián trvání léčebné odpovědi byl 36 měsíců (115). A u pacienta s nemožností dojíždět na infuzní léčbu byl účinný i ixazomib v monoterapii (116). Citované publikace naznačují, že ixazomib může být tím optimálním inhibitorem proteazomu pro pacienty s MW dobrou účinností, ale i tolerancí a že bychom jej měli zvažovat i u našich pacientů (117).

5.5 Ibrutinib

Dalším lékem, který přinesl pokrok pro léčbu MR, je ibrutinib. Farmakodynamiku a farmakokinetiku velmi podrobně popsali Mihályová a Ďuraš (118). Pro naše pacienty s MW sice nepředstavuje lék první volby, ale při recidivě nemoci může být účinnou zbraní. Uvedeme několik dat o jeho účinnosti.

V rámci klinické studie dostávalo ibrutinib 63 relabujících či refrakterních pacientů. U této skupiny pacientů bylo dosaženo 73 % PR a celkový počet léčebných odpovědí (ORR) činil 90,5 %. Dvouleté PFS a OS bylo 69,1 % a 95,2 %. Medián do dosažení léčebné odpovědi byl pouze 4 týdny (119). Průjem, krvácení a fibrilace síní byly nejčastější nehematologické toxicity (10,7 %) (120). Ibrutinib je však třeba podávat dlouhodobě, protože po jeho přerušení dochází k rychlému vzestupu M-IgM (121). Pacienti s nemutovaným genem MYXD mají nižší počet celkových léčebných odpovědí (PRR) (122).

V multicentrické studii, která zahrnovala 31 pacientů refrakterních na režim s rituximabem, byla v rámci druhé linie použita léčba ibrutinibem. Celková léčebná odpověď (ORR) byla 90 % a parciální remise dosáhlo 71 %. Osmnáctiměsíční bezpříznakový interval (PFS) dosáhlo 86 % a po 18 měsících od zahájení léčby žilo 97 % léčených (123). Z této studie vyplývá, že právě pacienti refrakterní na iniciační léčbu či s relapsem v krátkém intervalu od ukončení léčby první linie, jsou vhodnými kandidáty této léčby. A v této indikaci jej používáme i u našich pacientů, jak ilustrujeme v závěru článku popisem 4 pacientů léčených ibrutinibem.

U dříve neléčených třiceti nemocných dosáhl ibrutinib v monoterapii PR u 80 % a přitom nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty s *wild-type* nebo mutovaným MYD 88. Fibrilace síní byla popsána u 10 % léčených (124).

U dříve neléčených nemocných jiní autoři popsali ORR u 100 % a PR z 83 % (125).

Další informace o účinnosti ibrutinibu jsou z registrů, tedy informace přicházejících ze klinických studií, ale z reálného života. Při hodnocení 80 pacientů léčebných ibrutinibem bylo dosaženo ORR v 91 % a 18měsíčních PFS u 82 % léčených. Ale 21 pacientů přerušilo léčbu pro její toxicitu, opět dominovala fibrilace síní u 11 % léčebných. Vzestup M-IgM po ukončení léčby byl pozorován u 36 pacientů (126).

Zatím jsou zveřejněny výsledky první studie, do níž byli pozváni dříve neléčení pacienti, kteří byli randomizováni mezi skupinou rituximab + ibrutinib a rituximab + placebo.

Při hodnocení po 30 měsících léčby byl PFS ve skupině rituximab + ibrutinib 82 %

a ve skupině rituximab + placebo jen 28 % ($p < 0,001$). Benefit kombinace ibrutinib + rituximab oproti rituximab + placebo byl nezávislý na MYD88 nebo CXCR4 genotypu. Pacienti s kombinací rituximab-ibrutinib měli signifikantní vzestup hemoglobinu oproti druhé skupině (73 % versus 41 %, $P < 0,001$) (127, 128).

Pochopitelně toxicita byla vyšší ve skupině ibrutinib + rituximab než ve skupině placebo + rituximab a opět zahrnovala fibrilaci síní (12 % vs. 1 %) a hypertenzi (13 % vs. 4 %).

Účinnost ibrutinibu souvisí s dávkou, pacienti s dávkou nižší než 97 % plánované, měli kratší PFS (129). Přerušení ibrutinibu na interval delší jednoho týdne je spojen se čtyřnásobným rizikem progresu. Pokud již jednou léčba ibrutinibem začne, je ji třeba podávat dlouhodobě a compliance je předpokladem léčebného úspěchu. Přerušení podávání ibrutinibu je spojeno i s dalšími nežádoucími reakcemi typu horeček, nočních potů, bolestí kloubů a hlavy. A proto i když je plánovaná jiná léčba při malé efektivitě ibrutinibu, tak by podávání ibrutinibu mělo pokračovat do zahájení další linie léčby, aby nedošlo k rebound fenoménu (130).

Léčba ibrutinibem v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem byla prověřena i dalšími velkými studii a byla shledána účinnou (131–136).

Lékaři, kteří jej indikují, si ale musí být vědomi jeho nežádoucích účinků. Ibrutinib může způsobovat krvácivé komplikace, a tak je nutno pečlivě zvažovat, zda může současně probíhat antiagregační či antikoagulační léčba. Antitrombotickou léčbu je možné ponechat ale za přísného sledování tolerance. V případě, že by pacienti brali warfarin, tak se doporučuje přechod na nízkomolekulární heparin anebo přímá antikoagulační léčba.

Dále je nutno respektovat interakce mezi ibrutinibem a dalšími léky (digoxin, dabigatran, varapamil a amiodaron). Interakce byly popsány taktéž s některými antibiotiky (makrolidy, rifampicin) a antiepileptiky. Tyto interakce mohou zvýšit toxicitu či snížit účinnost. V případě operace má být vysazen 3–7 dní před výkonem a zásadně nemá být podáván pacientům vyžadujícím duální či intenzivnější antikoagulační a antitrombotickou léčbu (137, 138).

5.6 Další inhibitory Brutonovy kinázy

Ibrutinib je prvním, ale ne posledním lékem této řady. Podobně jako u jiných lékových skupin, i zde se objevují další a další generace inhibitorů Brutonovy kinázy. První z nich je Acalabrutinib (ACP-196). Tento lék již bych ověřen v klinických studiích u vybraných lymfoproliferací. Zatím však není pro naše pacienty dostupný, i když již má schválení pro chronickou lymfatickou leukemii a mantle cell lymfom. Ve studii bylo zaznamenáno 1 % fibrilace síní, závažné krvácivé komplikace mělo 3 % pacientů. Jeden pacient zemřel na intrakraniální hematom. Zda opravdu fibrilace síní bude méně častá, prokáží až další studie (139, 140).

Zanubrutinib je další z inhibitorů Brutonovy kinázy druhé generace. V randomizované studii sice neprokázal svoji vyšší účinnost ve srovnání s ibrutinibem, byl prokázán pouze trend k lepšímu účinku zanubrutinibu ve srovnání s ibrutinibem a také trend k menší toxicitě, hlavně k nižší kardiovaskulární toxicitě (141–143). Z uvedených publikací je zřejmé, že v budoucnu bude používáno více preparátů z této skupiny, podobně jak jsme byli svědky u inhibitorů proteazomu (144, 145).

5.7 Venetoclax

A protože makroglobulinemie také výrazně exprimuje BCL-1, testuje se zde také venetoclax, ale opět i tento lék je u MW teprve v počátku zkoušení (146).

Také idelalisib je v této indikaci testován a čeští autoři po něm popsali M-IgM-flare podobný jako u rituximabu (147, 148).

5.8 Transplantace

U MW se používá již léta vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací. Tato léčebná alternativa má stále své místo u vhodných pacientů s MW podobně jako u vhodných pacientů s mnohočetným myelomem a měla by být stále zvažována v léčebném plánu těchto pacientů, jak v české literatuře přehledně uvedl Kaščík stejně jako jiní zahraniční autoři (149, 150).

6 Vlastní zkušenosti s ibrutinibem

V rámci terapie druhé a další linie MW byli retrospektivně vyhodnoceni čtyři pa-

imbruvica[®]
(ibrutinib)

Zvolte přípravek
IMBRUVICA[®]
jako **PRVNÍ**^{5,6}

**DÉLE
NA CESTĚ
ŽIVOTEM**

s přípravkem
IMBRUVICA^{®1-5}



Plně perorální
léčba



Jednoduché podání
jednou denně



Dlouhodobá účinnost
a bezpečnost ověřená
klinickou praxí v ČR

Protože život je hlavním cílem⁶

Přípravek **IMBRUVICA**[®] je indikován k léčbě pacientů s:

- chronickou lymfocytární leukemií (CLL)
- lymfomem z plášťových buněk (mantle cell lymphoma, MCL)
- Waldenströmovou makroglobulinémií (WM)

janssen  **Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMBRUVICA®

NÁZEV: IMBRUVICA 140 mg tvrdé tablety, IMBRUVICA 140 mg potahované tablety, IMBRUVICA 280 mg potahované tablety, IMBRUVICA 420 mg potahované tablety, IMBRUVICA 560 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** ibrutinibum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL); v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL); v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii; v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunoterapie. Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pro léčbu MCL je 560 mg denně. Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg jednou denně. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo dokud nepřeštané být pacientem tolerována. V kombinaci s venetoklaxem při léčbě CLL se má přípravek IMBRUVICA podávat 3 cykly v monoterapii po kterých následuje 12 cyklů v kombinaci s venetoklaxem. V kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podáváví ve stejný den. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ÚPRAVY DÁVKOVÁNÍ:** Dávku je nutné omezit na 280 mg 1x denně v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacín, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron). Dávku přípravku je nutné omezit na 140 mg 1x denně nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, neflavin, ritonavir, sachinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (inhibice CYP3A4). Léčbu je třeba přerušit při každém novém výskytu nebo zhoršení nehematologické toxicity na stupni ≥ 3 , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupni 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit stupně 4. Jakmile projevy toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), může být léčba přípravkem obnovena v počáteční dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** *Porucha funkce ledvin:* Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) lze podávat přípravek pouze tehdy, pokud přínos léčby převyšuje její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. *Porucha funkce jater:* U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 280 mg denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 140 mg denně. Podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se nedoporučuje. *Pediatrická populace:* Přípravek IMBRUVICA se u dětí a dospívajících nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje u pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem ze zralých B-buněk jsou podrobněji popsány blíže v úplné informaci o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** *Příhody související s krvácením:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombocytopenií i bez trombocytopenie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie; a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie. Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA. Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulancí nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závažného krvácení. Sledujte známky a příznaky krvácení. Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamín E. Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení. *Leukostáza:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ($> 400\ 000/\mu\text{l}$) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpůrnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukcce, pokud je indikována. *Ruptura sleziny:* Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sleziny. Při přerušování nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je třeba pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sleziny. *Infekce:* U pacientů má být sledován výskyt horečky, abnormálních výsledků jaterních testů, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protilečivá terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče. Lékaři by měli uvažovat o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. *Jaterní příhody:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly případy hepatotoxicity, reaktivace hepatitidy B a případy hepatitidy E, která může být chronická. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytlo selhání jater, včetně fatálních příhod. Před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA se mají vyhodnotit funkce jater a stav virové hepatitidy. U pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány změny parametrů jaterních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, má být podle místních lékařských doporučení provedeno stanovení virové zátěže a sérologické testování, týkající se infekční hepatitidy. *Cytopenie:* U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombocytopenie a anemie). 1x měsíčně kontroluje krevní ob-

raz. *Intersticiální plicní onemocnění (ILD):* U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících oILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčitILD. *Srdeční arytmie a srdeční selhání:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytl fatální a závažné srdeční arytmie a srdeční selhání. Pacienti v pokročilém věku, s výkonostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nebo srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi příhodami zahrnujícími náhlé fatální srdeční příhody. Byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, ventrikulární tachyarytmie a srdečního selhání, a to zejména u pacientů s akutními infekcemi nebo srdečními rizikovými faktory zahrnujícími hypertenzi, diabetes mellitus a srdeční arytmii v anamnéze. Před nasazením přípravku IMBRUVICA je nutno provést příslušné klinické vyhodnocení kardiologické anamnézy a srdečních funkcí. Pacienty je nutno během léčby pečlivě sledovat s ohledem na známky klinického zhoršení srdečních funkcí a adekvátně je léčit. U pacientů s kardiovaskulárními problémy zvažte dle indikací další vyšetření (např. EKG, echokardiogram). U pacientů s relevantními rizikovými faktory srdečních příhod před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA pečlivě vyhodnotte poměr přínosů a rizik; lze zvážit alternativní léčbu. U pacientů, u nichž se vyvinou známky a/nebo příznaky ventrikulární tachyarytmie, musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů před možným novým zahájením terapie. U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivě zhodnocení rizika tromboembolické onemocnění. U pacientů s vysokými rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu, je nutné zvážit přísně kontrolovanou léčbu antikoagulancí. *Cévní mozkové příhody:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických útoků a ischemických cévních mozkových příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. To poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). *Syndrom nádorového rozpadu:* Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS) se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření. *Nemelanomový karcinom kůže:* U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže. *Hypertenze:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte. *Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH):* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních), tj. patologické imunitní aktivity, vyznačující se klinickými známkami extrémního systémového zánětu, horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami feritinu v séru a cytopeniemi. Pacienty je nutno o příznacích HLH informovat a v případě časných projevů patologické imunitní aktivity je třeba je ihned vyšetřit a zvážit diagnózu HLH. **LÉKOVÉ INTERAKCE:** Je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A4, je nutné u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti. Pro zamezení potenciálních interakcí v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím, jako například digoxin, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Použití přípravků s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) byly průjem, neutropenie, muskuuloskeletální bolest, krvácení (např. tvorba modřin), vyrážka, nauzea, trombocytopenie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ($\geq 5\%$) byly neutropenie, lymfocytóza, trombocytopenie, hypertenze a pneumonie. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienty, kteří užijí větší množství přípravku, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpůrnou léčbu. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Existují následující balení: Krabička s jednou lahvičkou obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tabletek. Krabička s 2 pouzdry (28 potahovaných tableť). Krabička s 3 pouzdry (30 potahovaných tableť). **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/14/945/001, EU/1/14/945/002, EU/1/14/945/007, EU/1/14/945/008, EU/1/14/945/009, EU/1/14/945/010, EU/1/14/945/011, EU/1/14/945/005, EU/1/14/945/012, EU/1/14/945/006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 24/08/2022. **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika.

*Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

Reference:

- Barr PM, et al. Up to 8 years follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022;doi:10.1182/bloodadvances.2021006434.
- Dreyling M, et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up. *Hemasphere.* 2022;6(5):e712.
- Buske C, et al. Ibrutinib plus rituximab versus placebo plus rituximab for Waldenström's macroglobulinemia: final analysis from the randomized Phase III INNOVATE study. *J Clin Oncol.* 2022;40(1):52-62.

Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5 - Jinonice
Česká republika

Tel.: +420 227 012 227

Fax: +420 227 012 333

www.janssen.com/czech

Přípravek IMBRUVICA byl vyvinut společně se společností. **Pharmacyclics.**

Janssen-Cilag International NV je držitelem rozhodnutí o registraci a Janssen-Cilag s.r.o. je zodpovědným editorem tohoto materiálu.

 **pharmacyclics®**
An AbbVie Company

 **Janssen Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

cienti s MW, kteří byli léčeni ibrutinibem v období 2016–2022 po předchozím schválení této terapie revizními lékaři příslušných zdravotních pojišťoven. Úvodní dávka ibrutinibu byla 3× 140 mg perorálně denně. V případě projevů toxicity byla terapie ibrutinibem individuálně modifikována. Lék byl podáván dlouhodobě do další progresse MW či známek významné toxicity. Léčbu cílenými léky u hematologických onemocnění včetně MW s úhradou v rámci systému zdravotního pojištění v ČR je nutno provádět v souladu s aktuálními doporučeními *Státního ústavu pro kontrolu léčiv* (SÚKL, www.sukl.cz). Ibrutinib v indikaci terapie relapsu/progrese MW musí napřed schválit revizní lékař zdravotní pojišťovny, nutno vyplnit speciální žádanku na paragraf 16.

6.1 První pacient

Muž, narozený 1958, měl diagnózu MW stanovenou v srpnu roku 2008. Léčbou první linie byla kombinace R-CHOP v počtu 7 cyklů, po nichž se dostal do parciální remise. Od konce roku 2015 začala první progresse nemoci s nárůstem koncentrace monoklonálního imunoglobulinu poklesem hemoglobinu. Pro symptomy této progresse byla od ledna 2016 zahájena léčba ibrutinibem v dávce 3× 140 mg ráno denně. Při léčbě ibrutinibem bylo dosaženo parciální remise (PR) onemocnění, která dlouhodobě přetrvává. K datu duben 2022 je nadále v parciální remisi, léčba pokračuje bez redukce, pacient je dlouhodobě bez známek toxicity. Vývoj laboratorních parametrů 1. pacienta ilustruje graf 6.2.

6.2 Druhý pacient

Muž, narozený 1948, měl dg MW stanovenou v červenci 2017. V rámci léčby první linie dostal 6 cyklů kombinace rituximab, cyklofosfamid a dexametazon a dostal se do parciální remise. Od dubna začala nemoc znovu progredovat, pacient anemizoval a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu se opět zvyšovala, a tak od června 2021 byla zahájena terapie ibrutinibem v dávce 3× 140 mg ráno denně. Při léčbě I dosaženo parciální remise onemocnění, která dlouhodobě přetrvává. Pro drobné kožní hemoragie od 9/2021 redukce dávky na 2× 140 mg s efektem a ústupem krvácivých projevů. K dubnu 2022 nadále PR

MW, pokračuje I s redukcí. Vývoj koncentrace monoklonálního imunoglobulinu ilustruje graf 6.3

6.3 Třetí pacient

Muž, narozený 1944, diagnóza MW u něj byla stanovena v lednu 2014. V rámci první linie léčby dostal 8 cyklů chemoterapie R-CHOP a dostal se do parciální remise. Nemoc po třech letech relabovala, a tak v roce 2017 měl léčbu složenou z rituximabu, bendamustinu a dexametazonu v počtu 8 cyklů. Po této léčbě se dostal do druhé remise nemoci. Od ledna roku 2021 pro druhou progresi nemoci zahájena léčba ibrutinibem. V průběhu terapie se objevily gastrointestinální potíže, u nichž souvislost s léčbou nebyla zcela jasná. Pacient byl v průběhu léčby akutně přijat na chirurgii pro ileózní stav. Byla provedena probatorní laparotomie s kolostomií, ale žádná příčina ileózního stavu typu nádoru či srůstů nebyla zjištěna. Léčbu ibrutinibem však bylo nutno po dobu operace a hojení po operaci přerušit. Poté jsme se k ní načas vrátili, ale opět musela být po půl roce přerušena, protože bylo plánováno zrušení kolostomie a tato operace byla spojena s komplikovaným pomalým hojením operační rány a nesnadnou obnovou fyziologické střevní pasáže. To znamenalo další přerušování léčby. Waldenströмова makroglobulinemie však v době opakovaně přerušované léčby začala progredovat a stav pacienta se začal pomalu zhoršovat. Proto jsme požádali plátcе zdravotní péče o možnost změnit léčbu za kombinaci obinutuzumabu a bendamustinu s nadějí na zvládnutí nemoci. Těto žádosti však nebylo vyhověno, a tak jsme se vrátili k rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu. Stav pacienta se však po druhé břišní operaci výrazně nelepšil a tento pacient nakonec zemřel. V tomto případně ileózní stav nejasného původu, který byl důvodem ke dvěma operacím a tím i ke dvěma přerušování léčby ibrutinibem umožnil nemoci, aby opět relabovala a pacient jí nakonec podlehl. Vývoj parametrů tohoto pacienta ilustruje graf 6.4

6.4 Čtvrtý pacient

Čtvrtý muž, narozen 1956, má diagnózu stanovenou v září roku 2007. V rámci léčby

první linie byla léčba chemoterapií R-CHOP a podstoupil první autologní transplantaci kmenových krvetvorných buněk (PBSC). Pro progresse měl v rámci druhé linie chemoterapii CVD, v rámci třetí linie posléze rituximab, bendamustin a dexametazon a byla provedena druhá vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací, efekt vždy dočasně PR. Od září roku 2021 pro další progresi byla zahájena léčba ibrutinibem. Při léčbě I dosaženo parciální remise (PR). K 4/2022 nadále PR MW, pokračuje I bez redukce, pacient bez známek toxicity a jeho parametry ilustruje graf 6.5.

Uvedené čtyři případy ilustrují, že ibrutinib je efektivní terapií relabující/progredující Waldenströmovy makroglobulinemie s akceptovatelnou toxicitou. Výhodou je perorální aplikace ibrutinibu, limitací je nutnost schválení terapie v této indikaci revizním lékařem zdravotní pojišťovny. V našem malém souboru 4 pacientů dosáhli 3 ze 4 pacientů s MW dlouhodobě parciální remise nemoci. U 2 pacientů pokračuje léčba i bez redukce, u 1 s redukcí, u 1 pacienta bylo nutno léčbu přerušit pro operační řešení ileózního stavu a toto přerušování léčby bylo spojeno s obnovením aktivity nemoci a další progresi MW.

Třetí pacient ilustruje problém, který může vzniknout při nuceném přerušování léčby ibrutinibem z nějakého třeba i s vlastní nemocí nesouvisejícího důvodu. Nemoc má tendenci po přerušování poměrně rychle obnovovat svou aktivitu, a proto zřejmě v podobných případech nemožnosti pokračovat v perorální léčbě, je nutno zvážit nějakou formu infuzní léčby, které by měla zabránit rebound fenoménu přerušování léčby.

7 Závěr

Waldenströмова makroglobulinemie je relativně vzácná nemoc, a proto i její časné rozpoznání občas činí problém. Informace o míře agresivity mohou přinést prognostické indexy, starší již validovaný index (151) a novější, na jehož validaci se teprve čeká (152).

Nemoc je méně agresivní než mnohočetný myelom. V roce 2022 pro iniciální léčbu upřednostňujeme kombinace rituximabu a bendamustinu před kombinací rituximabu a cyklofosfamidu. Na našem pracovišti používáme

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINEMIE, KLINICKÉ PŘÍZNAKY, PŘEHLED LÉČEBNÝCH MOŽNOSTÍ A VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU IBRUTINIBEM

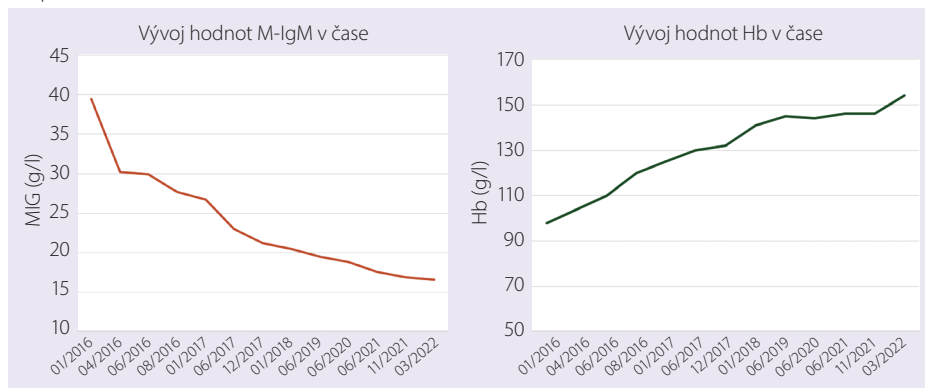
bendamustin v dávce 70 mg/m² a podáváme jej 1. a 15. den cyklu, což považujeme za vhodnější než 1. a 2. den cyklu. Dle počtu trombocytů a neutrofilů můžeme dávku 15. den upravit a vyhnout se kritické cytopenii.

V případně neúčinnosti této kombinace používáme do kombinace s rituximabem bortezomib, ale rádi bychom vyzkoušeli místo něj ixazomib či karfilzomib, protože tyto léky nejsou tak neurotoxické. Rituximab, protilátka proti antigenu CD20, je standardní součástí léčby. V textu však upozorňujeme na řešení problému při intoleranci rituximabu. U pacientů, kteří z nějakého důvodu netolerují rituximab, jsme podávali se schválením plátce zdravotní péče obinutuzumab a prokázali jsme excelentní účinek této kombinace. Uvedený postup je shodný s doporučením v britských guidelines pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie z května roku 2022 (153).

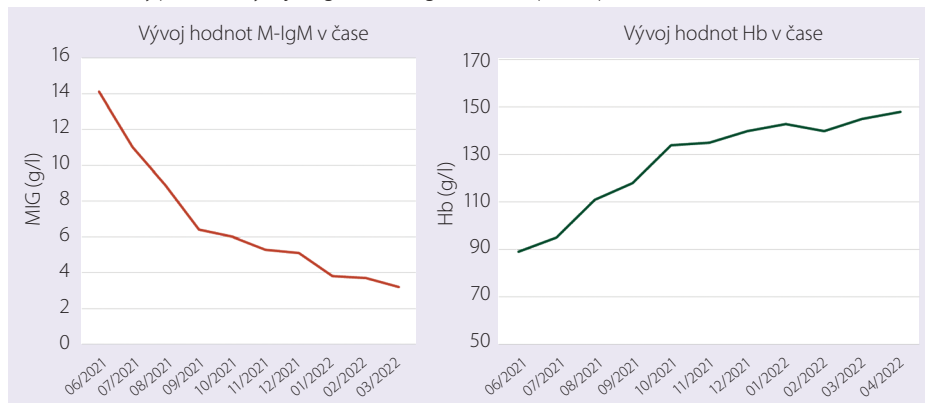
Roli ibrutinibu vidíme při relapsu v intervalu kratším než 2 roky od zahájení iniciální léčby, tento krátký interval do relapsu signalizuje malou citlivost nemoci na podanou léčbu (154, 155). Ale i při léčbě ibrutinibem se dříve či později vyvine rezistence. Pokud se léčba ibrutinibem ukončí či přeruší z jakéhokoliv důvodu, je nutno počítat s rychlým vzestupem koncentrace M-IgM, což bylo pozorováno u 60 % nemocných po přerušení ibrutinibu (156). U mnohých se vyvinula i hyperviskozita. Při analýze pacientů, u nichž bylo nutno z nějakého důvodu přerušit ibrutinib, bylo zjištěno, že prediktivním faktorem pro úspěch následující léčby bylo její zahájení v intervalu do 7 dní od ukončení léčby ibrutinibem (156). Přínos udržovací léčby byl sice popisován v několika retrospektivních studiích, ale prospektivní randomizovaná Rummelova studie přínos udržovací léčby rituximabem nepotvrdila (72), a proto jej v této indikaci nepodáváme.

Waldenströmová makroglobulinemie má charakter chronického onemocnění sestávající z remisí a relapsů. Průběh komplikují závažná suprese imunity těchto pacientů, a to jak chorobou samotnou, tak i její léčbou. A zde je přínosem podávání substituční dávky nitrožilních imunoglobulinů, i když na rozdíl od pacientů s mnohočetným myelomem či chronickou lymfatickou leukémií u Waldenströmovy makro-

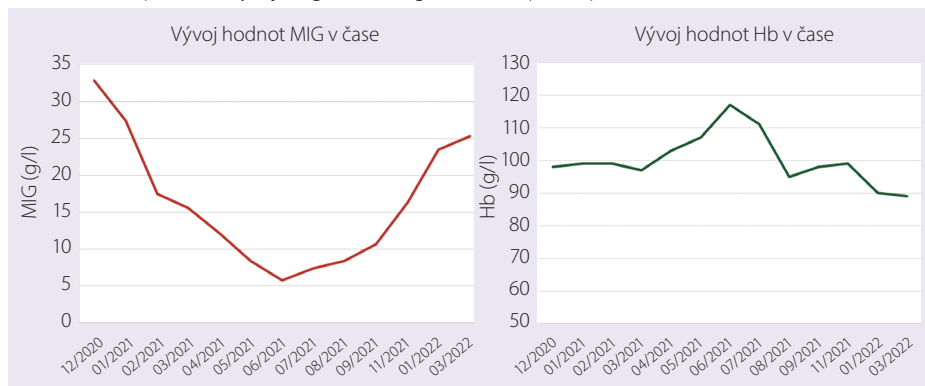
Graf 6.2 První pacient – vývoj M-IgM (monoklonální imunoglobulin typu IgM) a hemoglobinu (Hb) při terapii ibrutinibem



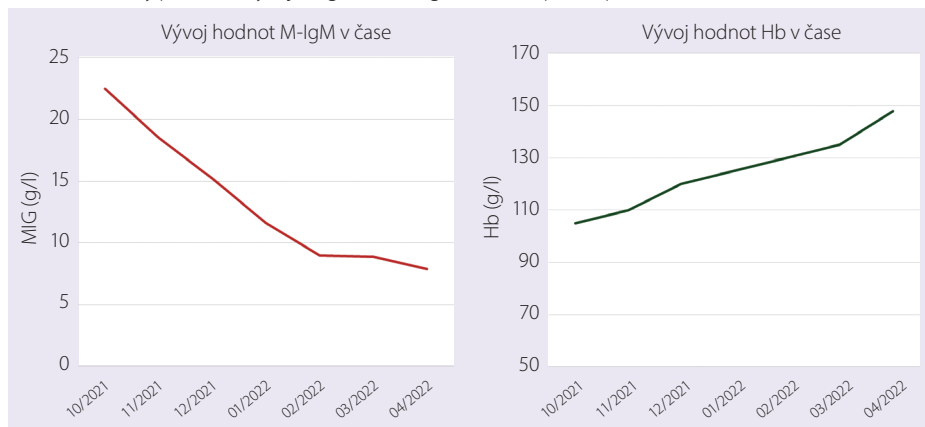
Graf 6.3 Druhý pacient – vývoj M-IgM a hemoglobinu (Hb) při terapii ibrutinibem



Graf 6.4 Třetí pacient – vývoj M-IgM a hemoglobinu (Hb) při terapii ibrutinibem



Graf 6.5 Čtvrtý pacient – vývoj M-IgM a hemoglobinu (Hb) při terapii ibrutinibem



globulinemie musíme žádat plátce zdravotní péče o schválení. V době stanovení diagnózy či v průběhu nemoci se mohou manifestovat, také různé typy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, jak jsou popsány v článku o monoklonální gamapatii klinického významu. Snad nejčastější jsou hemolytické anémie a pro jejich léčbu již bylo taktéž publikováno doporučení (157, 158, 159).

Vzácně dochází k transformacím do difuzního velkobuněčného lymfomu. V kohortě 1466 pacientů s MW byla histologická transformace po 5, 10 a 15 letech stanovena na 1 %, 2,4 % a 3,8 %. V 80 % případů byla

tato transformace lokalizována extranodálně. Medián přežití pacientů s MW, u nichž došlo k transformaci do difuzního velkobuněčného B lymfomu, byl 2,7 let (160). Jako výjimka byla popsána transformace o plazmablastického lymfomu (161). Možnost transformace do agresivního typu ne Hodgkinského lymfomu je nutno vzpomenout u každého pacienty s atypickými problémy. Ilustrujeme to na našem pacientovi, který byl mnoho měsíců stabilní bez léčby. Při kontrolní návštěvě naší ambulance udával poruchu senzitivity kůže obou stehien. Během další tří dnů, než proběhlo akutní MR vyšetření, pacient zcela ochrnl.

Příčinou byla nádorová expanze s kompresí míchy v oblasti Th3. Byla provedena operační dekomprese s odběrem v horku na histologické vyšetření a v místě maligní expanze komprimující míchu byl prokázán difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL). A proto i problémům netypickým pro MW je třeba věnovat pozornost, mohou být způsobené transformací do DLBC.

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

a MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

LITERATURA

- Tichý M, Hrnčíř Z, Urban P, et al. Monoklonální kryoglobuliny. Klinická biochemie a metabolismus. 2004;12(33)(2): 84-87.
- Ščudla V, Minařík J, Pika T, et al. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií z pohledu klinické praxe. I. maligní monoklonální gamapatie. Inter. Med. praxi. 2017;19(5):274-278.
- Tichý M, Maisnar V. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. Praha: Nucleus HK; 2012: p. 9-16.
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2018;378:241-249.
- Varettoni M, Zibellini S, Boveri E, et al. A risk-stratification model based on the initial concentration of the serum monoclonal protein and MYD88 mutation status identifies a subset of patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance at high risk of progression to Waldenström macroglobulinaemia or other lymphoproliferative disorders. Br J Haematol. 2019;187:441-446.
- Sandeková V, Pour, L, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) Klin. onkol. 2018;31(4):270-276.
- Sandeková V, Adam Z, Krejčí M, et al. Diagnostic relevance of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): Single-center experience. Neoplasma (Bratislava). 2020;67(4):939-945.
- 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.
- Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Br J Haematol. 2015;169(1):81-89.
- Bartáková H, Novák J, Jakša R, et al. Endobronchial involvement as an extremely rare manifestation of the Waldenström's disease. The clinical respiratory journal. 2018; 12(2):816-819.
- Nanah A, Al Hadidi S. Bing-Neel Syndrome: Update on the Diagnosis and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(3):e213-e219. doi:10.1016/j.clml.2021.09.014.
- Simon L, Fitsiori A, Lemal R, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). Haematologica. 2015;100(12):1587-1594. doi: 10.3324/haematol.2015.133744.
- Anton M, Kumstát Z. Purpura hyperglobulinaemica Waldenström a sicca syndrom (sy Sjögren) Československá oftalmologie. 1967;23(3):218-223.
- Pika T, Kosatíková Z, Juráňová J, et al. Nekropuskulární hyperviskózní syndromy v klinické praxi. Int. Med. praxi. 2014;16(4):156-158.
- Pochop P, Hochová I M. Waldenström – retinopatie jako komplikace onemocnění. Česká a slovenská oftalmologie. 2003;59(1):23-27.
- Peregriňová M, Frič P, Hrabánek J, et al. Opakované enteroragie – hlavní příznak Waldenströmovy makroglobulinemie. Endoskopie. 2007;16(1):15-17.
- Matěja F, Kostelník J, Janipurk L, et al. Případ Waldenströmovy makroglobulinémie s masivní kryoglobulinémií. Sborník vědeckých prací lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. 1964;7(5):749-756.
- Schimonová M, Zatloukal P, Hlavíček F, et al. Amyloidóza plic při Waldenströmově chorobě. Studia pneumologica et phtiseologica. 1998;58(2):72-74.
- Vrbáček F, Fátorová I, Pecka M, et al. Viskozita krve, krevní plazmy a séra – nové poznatky, možnosti využití a stanovení v klinické praxi. Laboratorní hematologie: Hradec Králové; HK Credit. 2006;199, p. 84-85.
- Kraus Z. Kryoglobuliny a acrodermatitis chronica atrophicans. Supplementum Sborníku vědeckých prací Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. 1962;5(4-5):249-279.
- Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms. Cancers (Basel). 2021;13(7):1532. doi:10.3390/cancers13071532.
- Adam Z, Kisořová J, Pour L, et al. Myopatie při Waldenströmově makroglobulinémií. Popis případu a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů typu IgM. Vnitř. lék. 2015;61(9):821-828.
- Adam Z, Pejchalová A, Chlupová G, et al. Nemoc chladových aglutininů nereagující na léčbu glukokortikoidy a na léčbu rituximabem. Jaký postup zvolit pro III. linii léčby? Popis případu a přehled literatury. Vnitř. lék. 2013;59(9):828-840.
- Král Z, Krejčí M, Pour L, et al. Bolesti svalů jako vzácný autoimunitní projev při monoklonální IgM gamapatii – popis případu a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů. Transfuzie a hematologie dnes. 2021;27(1):57-61.
- Turčanová Koprůšáková M, Kurča E. Paraproteinemické neuropatie. Neurol. praxi. 2016;17(1):28-33.
- Jonsson V, Kierkegaard A, Salling S, et al. Autoimmunity in Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia Lymphoma. 1999;34(3-4):373-379.
- Pika T, Flodr P, Novák M, et al. Klinická problematika IgM monoklonálních gamapatií. Klinická biochemie a metabolismus. 2014;22(2):61-64.
- Silva F, Pinto C, Barbosa A, et al. New insights in cryoglobulinemic vasculitis. J Autoimmun. 2019;105:102313. doi:10.1016/j.jaut.2019.102313.
- Dammacco F, Lauetta G, Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. Clin Exp Med. 2022;1-18. doi: 10.1007/s10238-022-00808-1. Epub ahead of print.
- Stone MJ. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(1):97-99. doi:10.3816/CLM.2009.n.026.
- Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, et al. Natural history of therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. Amer J Hematol. 2006;81:511-518.
- Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, et al. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2005;23:1564-1577.
- Gaja A, Fraňková H, Valík Z, et al. Kožní ulcerace v důsledku kryoglobulinémie 1. typu jako první projev mnohočetného myelomu Československá dermatologie. 2001;76(4):189-192.
- Jančová E, Tesář V, Stejskalová A, et al. Postižení ledvin u kryoglobulinémie. Praktický lékař. 1998;78(3):109-114.
- Husa P. Léčba chronické infekce virem hepatitidy C pegylovaným interferonem a ribavirinem u pacienta se smíšenou kryoglobulinémií. Vnitř. lék. 2005;51(2):238-243.
- Minařík J, Pika T, Bačovský J, et al. Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem. Int. Med. praxi. 2012;14(12):478-480.
- Kojanová M, Laciná L, Baumeltová I, et al. Klinický případ: Recidivující ulcerace bérčů. Československá dermatologie. 2008;83(5):265-267.
- Gumulec J, Brát R, Kolek M, et al. Péče o pacienty s nemocí chladových protilátek, kryoglobulinémií a kryofibrinogenémií přede kardiochirurgickými zákroky. Vnitř. lék. 2009;55(3):236-241.
- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. Am J Med. 1974;57:775-788.
- Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. In: Monoclonal gammopathies and related disorders, Hematology/Oncology clinics of North America. 1999;13(6):1315-1349.
- Napodano C, Gulli F, Rapaccini GL, et al. Cryoglobulins: Identification, classification, and novel biomarkers of mysterious proteins. Adv Clin Chem. 2021;104:299-340. doi: 10.1016/bs.acc.2020.09.006.
- Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. Arch Pathol Lab Med. 1999;123:119-125.
- Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulins today: Detection and immunologic characteristics of 1,675 positive samples from 13,499 patients obtained over six years. Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1904-1912.
- Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Practical details for the detection and interpretation of cryoglobulins. Clin Chem. 2022;68(2):282-290.

45. Musset L, Diemert MC, Taibi F, Thi Huong Du L, Cacoub P, Leger JM et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem.* 1992;38(6):798-802.
46. Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem.* 2010;47:8-16.
47. Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, Bossuyt X. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem.* 2008;54(1):39-43.
48. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-115.
49. Gerz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Amer J Hematol.* 2021;96(2):258-269.
50. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia.* 2018;32(9):1883-1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7.
51. Elba S, Castellino A, Soriasio R, et al. Immunoglobulin M (IgM) multiple myeloma versus Waldenström macroglobulinemia: diagnostic challenges and therapeutic options: two case reports. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):75. doi: 10.1186/s13256-020-02380-2.
52. Jelínek T, Bezděková R, Zátoková M, et al. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood Cancer J.* 2017;7(10):e617. doi: 10.1038/bcj.2017.90.
53. Wang W, Lin P. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia: clinicopathological features and differential diagnosis. *Pathology.* 2020;52(1):6-14. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.009.
54. Baďurová K, Gregorová J, Vlachová M, et al. Waldenströmova makroglobulinémie. *Klin. onkol.* 2021;34(6):428-433.
55. Sedlářiková L, Sadílková K, Bešše L, et al. Cytokinové profily mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinémie. *Klin. onkol.* 2014;27(1):18-23.
56. Growková K, Chyza Z, Jelínek T, et al. Diagnostic tools of Waldenström's macroglobulinemia – best possibilities for non-invasive and long-term disease monitoring. *Klin. onkol.* 2017;30(Suppl. 2):81-91.
57. Kutáľková K, Sedlářiková L, Ševčíková S, et al. Genetické změny u Waldenströmovy makroglobulinémie. *Vnitř. lék.* 2016;62(1):40-43.
58. Ševčíková S, Novák L, Bešše L, et al. Molekulární podstata Waldenströmovy makroglobulinémie. *Klin. onkol.* 2012;25(6):413-420.
59. Ranjit Banwait, Kevin O'Regan, Federico Campigotto, et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenstrom macroglobulinemia. *American J. Hematology.* 2011;86(7):567-572. <https://doi.org/10.1002/ajh.22044>.
60. Kašćák M, Hájek R, Minařík J, et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie. *Transfuzie a Hematologie dnes.* 2022;28(Suppl.1):S44-S74.
61. Leleu X, Xie W, Bagshaw M, Banwait R. The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2011;17(9):3013-3018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2954.
62. Leleu X, Moreau AS, Weller E, et al. Serum immunoglobulin free light chain correlates with tumor burden markers in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(6):1104-1107. doi: 10.1080/10428190802074619.
63. Itzykson R, Le Garff-Tavernier M, Katsahian S, et al. Serum-free light chain elevation is associated with a shorter time to treatment in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2008;93(5):793-794. doi: 10.3324/haematol.12107.
64. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia. *Lancet Haematol.* 2020;7(11):e827-e837. doi:10.1016/S2352-3026(20)30224-6.
65. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol.* 2000;108:737-742.
66. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:301-307.
67. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91:782-786.
68. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F, et al. Response rate to the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: a meta-analysis of the results of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;105:118-126.
69. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:480-485.
70. Lunn MP. Neuropathies and paraproteins. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):658-665. doi: 10.1097/WCO.0000000000000726.
71. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M, flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer.* 2004;101:2593-2598.
72. Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study. *Blood.* 2019;134:343-343.
73. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25:3344-3349.
74. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MC, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood.* 2015;126:1392-1394.
75. Mössner E, Brünker P, Moser P, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new Type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell mediated B cell cytotoxicity. *Blood.* 2010;115(22):4393-4402.
76. Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood.* 2016;128(10):1321-1328.
77. Gavriatopoulou M, Kastritis E, Kyrtsolis MC, et al. Phase 2 study of ofatumumab, fludarabine and cyclophosphamide in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(6):1506-1508.
78. Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG, et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e24-e34.
79. Buske C. Ofatumumab: another way to target CD20 in Waldenström's macroglobulinemia? *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e4-e5.
80. Herter S, Herting F, Mundigl O, et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(10):2031-2042.
81. Adam Z, Krejčí M, Pour L, et al. Obinutuzumab v léčbě pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií netolerující rituximab – popis případu *Transfuzie a hematologie dnes.* 2021;27(2):160-165.
82. Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv.* 2021;5(9):2438-2446. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003895.
83. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11:133-135.
84. Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2637-2642.
85. Laribi K, Poulain S, Willems L, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol.* 2019;186:146-149.
86. Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood.* 2019;134:343-343.
87. 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.* 2013;381:1203-1210.
88. Castillo JJ, Gustine J, Meid K, et al. Bendamustine and bortezomib-containing regimens produce higher response rates and more durable responses versus cyclophosphamide-based therapy in frontline Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2017;130(Suppl.1):1488-1489.
89. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Ann Hematol.* 2018;97:1417-1425.
90. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F, et al. Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;105:118-126. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.004.
91. Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. *Blood.* 2019;133:299-305.
92. Benevolo G, Ferrero S, Villivà N, et al. Treatment of Relapsed/Refractory Waldenström Macroglobulinemia Patients: Final Clinical and Molecular Results of the Phase II Brb (Bendamustine, Rituximab and Bortezomib) Trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood.* 2021;138(Supplement 1):48. doi: <https://doi.org/424>.
93. Chan WLW, Chong VCL, et al. Evaluating Front Line Treatment Regimens for Waldenstrom Macroglobulinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):1358. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-150678>.
94. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2008;112:4452-4457.
95. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2009;15(1):355-360. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0862.
96. Fouquet G, Guidez S, Pettillon MO, et al. Lenalidomide is safe and active in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2015;90(11):1055-1059. doi: 10.1002/ajh.24175.
97. Dimopoulos MA, Chen C, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Treon SP. Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10:110-117.
98. Dimopoulos MA, Terpos E, Kastritis E. Proteasome inhibitor therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):235-237. doi: 10.1016/j.clml.2013.02.014.
99. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol.* 2009;27:3830-3835.

100. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:74-76.
101. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85:670-674.
102. Sklavenitis-Pistofidis R, Capelletti M, Liu CJ, et al. Bortezomib overcomes the negative impact of CXCR4 mutations on survival of Waldenstrom macroglobulinemia patients. *Blood*. 2018;132:2608-2612.
103. Gavriatopoulou M, Garcia-Sanz R, Kastritis E, et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood*. 2017;129:456-459.
104. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013;122(19):3276-3282. doi: 10.1182/blood-2013-05-503862.
105. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*. 2018;132:547-550.
106. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational observational study of 232 patients. *Blood*. 2022;136(4):480-488.
107. Kong D, Li Y, Fu C, Hou M, Yan L. Bortezomib provides favorable efficacy in type 3 acquired von willebrand syndrome related to lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(2):491-494. doi: 10.1080/10428194.2021.1992766. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34668450.
108. Ojeda-Urbe M, Rimelen V, Marzullo C. Good Profile of Efficacy/Tolerance of Bortezomib or Idelalisib in Waldenstrom Macroglobulinemia Associated with Acquired Von Willebrand Syndrome. *J Blood Med*. 2020;11:67-72. doi: 10.2147/JBM.S233059. PMID: 32104129; PMCID: PMC7025649.
109. Zhang YP, Yang X, Lin ZH, Wang XF, Cao X, You XF, Huang HM, Shi WY, Liu H. Low-dose bortezomib and dexamethasone as primary therapy in elderly patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Eur J Haematol*. 2017;99(6):489-494. doi: 10.1111/ejh.12935. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28801984.
110. Leblond V, Morel P, Dilhuidy MS. French Innovative Leukemia Organization (FILO). A phase II Bayesian sequential clinical trial in advanced Waldenstrom macroglobulinemia patients treated with bortezomib: interest of addition of dexamethasone. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(11):2615-2623. doi: 10.1080/10428194.2017.1307357.
111. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neurotoxicity-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood*. 2014;124(4):503-510. doi: 10.1182/blood-2014-03-566273.
112. Vesole DH, Richter J, Biran N, et al. Carfilzomib as salvage therapy in Waldenstrom macroglobulinemia: a case series. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):259-261. doi: 10.1080/10428194.2017.1321749.
113. Chaudhry M, Steiner R, Claussen C, et al. Carfilzomib-based combination regimens are highly effective frontline therapies for multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:964-970.
114. Castillo JJ, Meid K, Catherine A, et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naive patients with Waldenstrom macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv*. 2020;4(16):3952-3959. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001963.
115. Kersten MJ, Aamador K, Minnema MC, et al. Combining Ixazomib With Subcutaneous Rituximab and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia: Final Analysis of the Phase I/II HOVON124/ECWM-R2 Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):40-51. doi: 10.1200/JCO.21.00105.
116. Ma W, Zhao J, Zhang L. A Promising New Therapy of Oral Ixazomib Without Rituximab for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Turk J Haematol*. 2021;38(1):87-89. doi: 10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0521.
117. Kastritis E, Dimopoulos MA. Proteasome Inhibitors in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(5):829-840. doi:10.1016/j.hoc.2018.05.011.
118. Fečková-Mihályová J, Ďuraš J, Zuchnická J, et al. Ibrutinib v hematologii. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2016;30(3):8-14.
119. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1430-1440.
120. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with Ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:31-37.
121. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenstrom macroglobulinemia: etiologies, outcomes, and IgM rebound. *Am J Hematol*. 2018;93: 511-517.
122. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 mutations and response to Ibrutinib in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373:584-586.
123. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. (INNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:241-250.
124. Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib is highly active as first line therapy in symptomatic Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood*. 2017;130:2767-2767.
125. Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naive patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2755-2761.
126. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, et al. Ibrutinib monotherapy outside of clinical trial setting in Waldenstrom macroglobulinemia: practice patterns, toxicities and outcomes. *Br J Haematol*. 2020;188:394-403.
127. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of Ibrutinib plus rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-2410.
128. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenstrom's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III INNOVATE Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):52-62. doi: 10.1200/JCO.21.00838.
129. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, et al. Impact of ibrutinib dose intensity on patient outcomes in previously treated Waldenstrom macroglobulinemia. *Haematologica*. 2018;103:e466-e468.
130. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, et al. Ibrutinib withdrawal symptoms in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Haematologica*. 2018;103:e307-e310.
131. Migkou M, Fotiou D, Gavriatopoulou M, et al. Ibrutinib plus rituximab for the treatment of adult patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(9):987-995. doi: 10.1080/14740338.2021.1945031.
132. Castillo JJ, Abeykoon JP, Gustine JN, et al. Partial response or better at six months is prognostic of superior progression-free survival in Waldenstrom macroglobulinemia patients treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2021;192(3):542-550. doi: 10.1111/bjh.17225.
133. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, et al. Treon SP. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naive patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia*. 2022;36(2):532-539. doi: 10.1038/s41375-021-01417-9.
134. Castillo JJ, Sarosiek SR, Gustine JN, et al. Response and survival predictors in a cohort of 319 patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with ibrutinib monotherapy. *Blood Adv*. 2022;6(3):1015-1024. doi: 0.1182/bloodadvances.2021006106. PMID: 34965304.
135. Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-575. doi: 10.1200/JCO.20.00555.
136. Trotman J, Buske C, Tedeschi A, et al. Single-Agent Ibrutinib for Rituximab-Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia: Final Analysis of the Substudy of the Phase III Innovate Trial. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5793-5800. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1497.
137. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:56-63. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.001.
138. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12):1491-1500. doi: 10.1016/j.jacep.2018.06.004.
139. Abbas HA, Wierda WG. Acalabrutinib: A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Front Oncol*. 2021;11:668162. doi: 10.3389/fonc.2021.668162. eCollection 2021.
140. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e112-e121.
141. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-2050. doi: 10.1182/blood.2020006844.
142. Tam CS, LeBlond V, Novotny W, et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Future Oncol*. 2018;14(22):2229-2237. doi: 10.2217/fo-2018-0163.
143. Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP, Trněný M, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenstrom macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv*. 2024;4(23):6009-6018. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003010.
144. Argyropoulos KV, Palomba ML. First-Generation and Second-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(5):853-864. doi: 10.1016/j.hoc.2018.05.012.
145. Munakata W, Tobinai K. Tirabrutinib hydrochloride for B-cell lymphomas. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57(4):277-289. doi: 10.1358/dot.2021.57.4.3264113.
146. Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):63-71. doi: 10.1200/JCO.21.01194.
147. Novák J, Havrdá M, Gahérová L, et al. Clinical case: idelalisib-induced immunoglobulin flare. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2017;39(4):251-255.
148. Belada D. Idelalisib v léčbě pacientů s folikulárním lymfomem. *Farmakoterapie*. 2015;11(3):292-296.
149. Kyriakou C. High-Dose Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(5):865-874. doi: 10.1016/j.hoc.2018.05.013.
150. Kaščák M, Ďuraš J, Navrátil M, et al. Autologní transplantace kmenových buněk u Waldenstromovy makroglobulinemie. *Transfuzie a hematologie dnes*. 2016;22(1):28-38.
151. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:4163-4170.
152. Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Durot E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2656.
153. Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, et al. Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;197(2):171-187. doi: 10.1111/bjh.18036.
154. Migkou M, Fotiou D, Gavriatopoulou M, et al. Ibrutinib plus rituximab for the treatment of adult patients

with Waldenström's macroglobulinemia: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(9):987-995. doi: 10.1080/14740338.2021.1945031.

155. Castillo JJ, Sarosiek SR, Gustine JN, et al. Response and survival predictors in a cohort of 319 patients with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib monotherapy. *Blood Adv.* 2022;6(3):1015-1024. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006106.

156. Gustine JN, Sarosiek S, Flynn CA, et al. Natural history of Waldenström macroglobulinemia following acquired resistance to ibrutinib monotherapy. *Haematologica.* 2022;107(5):1163-1171. doi: 10.3324/haematol.2021.279112.

157. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.

158. Castillo JJ, Joshua Gustine J, 2, Kirsten Meid K, et al. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91(10):1032-1035. doi: 10.1002/ajh.24477.

159. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol.* 2020;7(11):e827-e837. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30224-6.

160. Buske C, Sadullah S, Kastritis E, et al for European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e299-e309. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30087-5.

161. Castillo JJ, LaMacchia J, Flynn CA, et al. Plasmablastic lymphoma transformation in a patient with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol.* 2021;195(3):466-468. doi: 10.1111/bjh.17759.