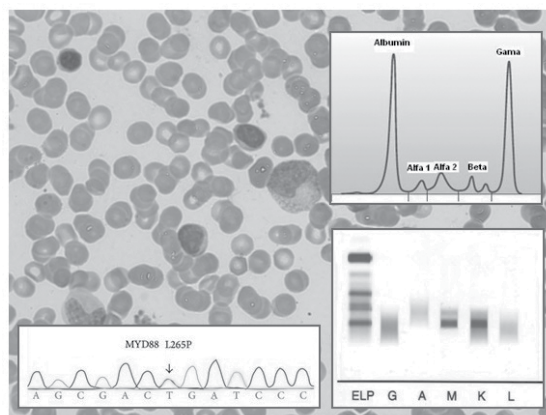


DIAGNOSTIKA A LÉČBA WALDENSTRÖMOVY MAKROGLOBULINEMIE

Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), Myelomovou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP a Kooperativní lymfomovou skupinou, Lymfomovou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP.



<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2013

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE DNES

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/tmd

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor
MUDr. Jiří Masopust

Zástupce vedoucího redaktora
doc. MUDr. Edgar Faber, Ph. D.

Odpovědná redaktorka
RNDr. Marie Forejtová
e-mail: marie@forejt.net

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně,**
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

**Pro ČLS JEP
připravuje Mladá fronta a. s.**



Generální ředitel: Ing. David Hurta

Ředitel divize Medical Services
Karel Novotný, BA (Hons)

Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP
MUDr. Michaela Lizlerová

Produkční: Jana Schrammová

Grafická úprava, sazba: Jan Borovka

Art director: Petr Honzátko

Marketing

ředitelka marketingu: Hana Holková
brand manager: David Švanda

Distribuce a výroba

ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová
výroba: Monika Šnaidrová

Tisk: EUROPRINT a. s.

V ČR rozšiřuje: A.L.L. production s. r. o.,
P. O. BOX 732, 111 21, Praha 1

V SR: Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,
Vajnorská 137, P.O. BOX 183
831 04 Bratislava

Vychází: 4krát ročně

Předplatné: na rok pro ČR je 292 Kč,
SR 16,80 €, jednotlivé číslo 73 Kč,
SR 4,20 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,
e-mail: spalova@cls.cz

Inzerce: František Bauer
bauer@mf.cz; 225 276 393

Rukopisy zasílejte v elektronické formě na adresy:

Transfuzní tematika – jiri.masopust@mnul.cz,
případný písemný kontakt:
prim. MUDr. Jiří Masopust, Krajská zdravotní, a. s.
– Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.,
Transfuzní oddělení, Sociální péče 3316/12A,
401 13 Ústí nad Labem;
Hematologická tematika: Edgar.Faber@fnol.cz,
případný písemný kontakt:
doc. MUDr. Edgar Faber, CSC.,
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc,
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Rukopis byl předán do výroby 15. 10. 2014.
Zaslané příspěvky se nevracejí.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Zaslané příspěvky se nevracejí. **Vydavatel
získá otištěním příspěvku vylučně
nakladatelské právo k jeho užití.**

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Milé kolegyně, vážení kolegové,

„na pomezí“ je výraz, který velmi dobře vystihuje situaci u Waldenströmovy makroglobulinemie, raritní monoklonální gamapatie. Lymfocyty s morfoloickou charakteristikou plazmocytů, nemocní léčeni především lymfomovými nebo myelomovými specialisty ve velkých centrech, data nemocných vyskytující se v národní databázi lymfomové i myelomové. Je zřejmé, že sepsání guidelines muselo být společným dílem obou pracovních skupin v České republice, České myelomové skupiny (CMG) a Kooperativní lymfomové skupiny (KLS), a tak se i stalo.

Sepsání doporučení je jednou z mnoha aktivit, které jsme u Waldenströmovy makroglobulinemie v roce 2014 zahájili. Zapojení do výzkumných aktivit v rámci evropského konsorcia, aktivace klinických studií a zajištění dostupnosti genomických vyšetření v České republice jsou vybrané aktivity i pro rok 2015.

Doporučení jsou vydávána v době, kdy v Evropské unii roste z řady důvodů významně zájem o raritní onemocnění. Je velmi těžké prosazovat úhradu účinných léků bez randomizovaných studií. Provedení takových studií u raritních onemocnění je však velmi obtížné, někdy i nemožné. Výstupem může být jistá, třebaže nechtěná, diskriminace nemocného s raritním onemocněním v rámci systému zdravotní péče, přinejmenším však velmi komplikovaná cesta k úhradě účinné léčby.

Vytvořená diagnostická a léčebná doporučení pro Waldenströmovu makroglobulinemii mají sloužit nejen hematologům, ale budou sloužit i k systémovému řešení využití účinných dostupných léků v České republice v léčbě tohoto raritního onemocnění.

Vážené kolegyně a kolegové, přejeme vám, abyste nová doporučení co nejužitečněji uplatnili ve své lékařské praxi ve prospěch nemocných.

Za Českou myelomovou skupinu
a Kooperativní lymfomovou skupinu
Roman Hájek, předseda CMG
Marek Trněný, předseda KLS

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme všem recenzentům jednotlivých kapitol, členům předsednictva CMG. Práce byla vytvořena s podporou následujících grantů MZ ČR: NT13190-3/2012, NT14310-3/2013, NT12215-4/2011, NT14575-3/2013.

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE

dnés

Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinemie

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli členové České myelomové skupiny a Kooperativní lymfomové skupiny v abecedním pořadí:

HLAVNÍ AUTOŘI

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

Klinika hematoonkologie, LF OU a FN Ostrava

Doc. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA

IV. interní hematologická klinika, LF UK
a FN Hradec Králové

Mgr. Lucie Říhová, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.

Babákova myelomová skupina při ÚPF LF MU

SPOLUAUTOŘI

MUDr. David Belada, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika, FN HK

MUDr. Michal Kaščák

Klinika hematoonkologie, FN Ostrava

Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

I. interní klinika – klinika hematologie, VFN a 1. LF UK
a ÚHKT Praha

OBSAH GUIDELINES

Souhrn doporučení 2014 „Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinemie“	7
1 Metodické postupy tvorby doporučení	7
2 Diagnostická část	7
3 Obecné informace o léčbě	11
4 Přehled léčebných možností	13
5 Další léčebné alternativy	17
6 Transplantace krevetvorných buněk	18
7 Podpůrná terapie a léčba komplikací.....	18
8 Sledování po léčbě	19
9 Závěrečná doporučení pro terapii WM	20

SOUHRN DOPORUČENÍ 2014

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

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

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

1 METODICKÉ POSTUPY TVORBY DOPORUČENÍ

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

2 DIAGNOSTICKÁ ČÁST

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

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

Pro onemocnění je v rámci B lymfocytů typický imunofenotyp CD19^{lo}CD20⁺CD22^{lo}CD5⁺CD10⁺CD11c⁺CD23⁺CD25⁺CD27⁺clgLC⁺sIgM⁺⁺ (Paiva, 2014) a charakteristický

Tab. 1 Úrovně důkazů a stupně doporučení používané ve směrnicích (guidelines) a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1 Epidemiologické údaje

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

2.2 Příznaky nemoci

Příznaky nemoci lze obecně rozdělit na:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Základní vyšetření

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

Tab. 3 Příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie.

Symptomy	Frekvence výskytu
Patologická únava	70 %
B-symptomy (febrilie a subfebrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti)	20–25 %
Lymfadenopatie, hepatosplenomegalie	15–25 %
Anémie různé etiologie	40 %
Neutropenie a trombocytopenie	Časté
Klinické příznaky hyperviskozity (bolesti hlavy, zhoršení zraku, stavy zmatenosti, epistaxe)	15 %
Hemorhagická diatéza vlivem trombocytopenie v důsledku infiltrace kostní dřeně či ITP, nebo získané von Willebrandovy nemoci s nedostatkem vW faktoru	Neudáno
Polyneuropatie (IgM protilátky proti glykoproteinu myelinu – MAG, nebo proti gangliosidu M1 nebo myopatie s antidecorinovými protilátkami)	20–25 %
Bing-Neel syndrom – závažné neurologické příznaky při infiltraci CNS lymfoplazmocytním lymfomem	Velmi vzácné
Akrocyanóza a Raynaudův fenomén – může být důsledkem přítomnosti kryoglobulinu nebo chladových aglutininů	Kryoglobulin u 20 % pacientů, jen 5 % má symptomy.
Chladové aglutininy u 5–10 % pacientů.	
Gastrointestinální problémy v důsledku případné amyloidózy nebo IgM deposit či lokální tumorózní infiltrace	Vzácné
Kožní příznaky: urtika, papuly, dermatitida, vaskulitida různé etiologie	< 5 %
Osteolytická ložiska skeletu	Výjimečné
Častější infekce vlivem hypogamaglobulinemie	Výjimečné

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

Tab. 4 Vyšetření prováděná u Waldenströmovy makroglobulinemie.

Vyšetření	Poznámky
<p>Vyšetření kostní dřeně Histologické, imunohistochemické vyšetření (trepanobiopsie); Flow-cytometrické vyšetření (slg kappa/ lambda, clg kappa/lambda, slgM, CD19, CD20, CD22, CD23, CD5, CD10, CD25, CD27, FMC7, CD38, CD56, CD103, CD138) <i>Fakultativně:</i> cytogenetické vyšetření – delece 6q- metodou FISH; vyšetření bodové mutace L265P MYD88 (metodou PCR)</p>	<p>Cytologický aspirát obvykle neumožňuje stanovit diagnózu ve všech případech. Upřednostňována je průtoková cytometrie před imunohistochemií. Cytogenetické vyšetření pomůže rozlišit ve sporných případech mnohočetný myelom typu IgM a WM, proto je fakultativně prováděno u pacientů v rámci dif. diagnostiky IgM gamapatií. PCR vyš. MYD88 z periferní krve či kostní dřeně může napomoci v rámci dif. dg. nejasné lymfoproliferace.</p>
<p>Stanovení koncentrace polyklonálních imunoglobulinů IgG, IgM, IgA. Stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu (imunofixace) a jeho kvantity (denzitometrie) a to jak v krvi, tak i v moči</p>	<p>Při prvním vyšetření by krev měla být odnášena do laboratoře v teplé lázni 37 °C a mělo by být požadováno vyšetření přítomnosti kryoglobulinu. Pokud kryoglobulin není přítomen, tak při kontrolních odběrech již transport v teplé lázni není nutný. Naopak pokud je kryoglobulin přítomen, musí vzorek krve při každém vyšetření koncentrace MIG, polyklonálních imunoglobulinů i celkové bílkoviny být dopraven do laboratoře při 37 °C.</p>
<p>Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů a absolutním počtem neutrofilů, retikulocyty a základní koagulační vyšetření</p>	
<p>Kompletní biochemické vyšetření v rozsahu: urea, kreatinin, kys. močová, ionty včetně Ca, všechny jaterní enzymy, LDH, celková bílkovina, albumin, beta₂-mikroglobulin</p>	
<p>Protilátky proti erytrocytům – přímý antiglobulinový test (PAT)</p>	<p>Průkaz tepelných protilátek – autoimunitní hemolytické anémie (AIHA). Průkaz chladových protilátek – nemoc chladových aglutininů.</p>
<p>Při celkové bílkovině nad 100 g/l je nutné vyšetřit oční pozadí</p>	<p>Diagnózu hyperviskozity stanovíme na základě klinických příznaků, průkaz známek hyperviskozity na očním pozadí je indikací k provedení plazmaferézy. Měření viskozity je fakultativní, indikace plazmaferézy se nezakládá na hodnotě viskozity, ale na klinických příznacích a nálezů na očním pozadí.</p>
<p>Sérologie hepatitid A, B, C</p>	<p>Kryoglobulinemie II. typu může být asociována s hepatitidou typu C.</p>
<p>Klinické vyšetření s cílem detekovat polyneuropatii, případně její verifikace pomocí EMG</p>	<p>Neuropatie může být důsledkem amyloidových depozit anebo přímé vazby monoklonálního imunoglobulinu typu IgM na struktury nervů či svalů. Vyšetřují se protilátky proti glykoproteinu asociovanému s myelinem, anti-MAG protilátky.</p>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.4 Prognóza a vzorový zápis diagnózy WM

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

Osud nemocných je však velmi různorodý a více informací o prognóze u konkrétního pacienta nám mohou poskytnout prognostické indexy. Nejvýznamnějším z nich je *Mezinárodní prognostický skórovací systém pro WM (ISSWM)*, který je založen na hodnocení 5 klíčových parametrů, kterými jsou - věk, hodnota hemoglobinu, počet trombocytů, sérové koncentrace beta₂-mikroglobulinu a MIG (Morel, 2009), podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

Doporučený zápis diagnózy WM by měl být v následujícím formátu: C88.0 Morbus Waldenström/Waldenströmová makroglobulinemie - asymptomatický/symptomatický; datum diagnózy, riziko dle ISSWM nízké/intermediární/vysoké; rozsah postižení (CT trupu/USG periferních uzlin v době stanovení diagnózy/relapsu); indikace k léčbě (hyperviskozita, nemoc chladových aglutininů, symptomatická kryoglobulinemie, IgM mediovaná neuropatie, lymfadenopatie, organomegalie, anémie s hemoglobinem < 100 g/l, trombocytopenie < 100 x 10⁹/l).

2.5 Závěrečná doporučení k diagnostické části

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

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

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

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

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

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

3 OBECNÉ INFORMACE O LÉČBĚ

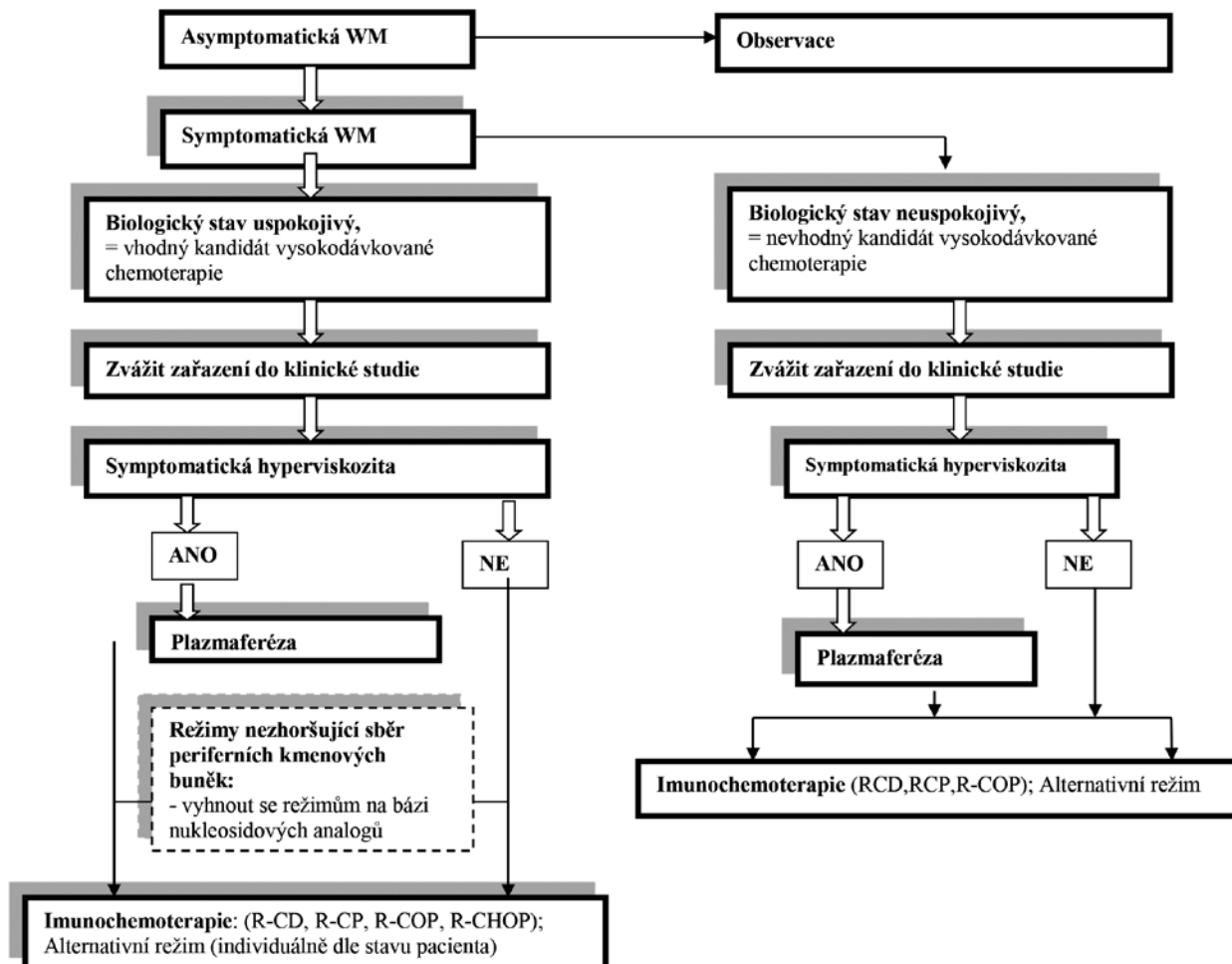
3.1 Indikace k léčbě

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

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

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

Schéma 1. Primoléčba Waldenströmovy makroglobulinemie.



Indikací k zahájení léčby Waldenströmovy makroglobulinemie jsou:

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

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

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

3.2 Volba optimální léčby

Při volbě léčby je nutno zodpovědět následující otázky:

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

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

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

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

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

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

3.3 Hodnocení léčebných odpovědí

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

4 PŘEHLED LÉČEBNÝCH MOŽNOSTÍ

4.1 Glukokortikoidy

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

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

4.2 Klasická cytostatika

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

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

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

4.3 Purinová analoga

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

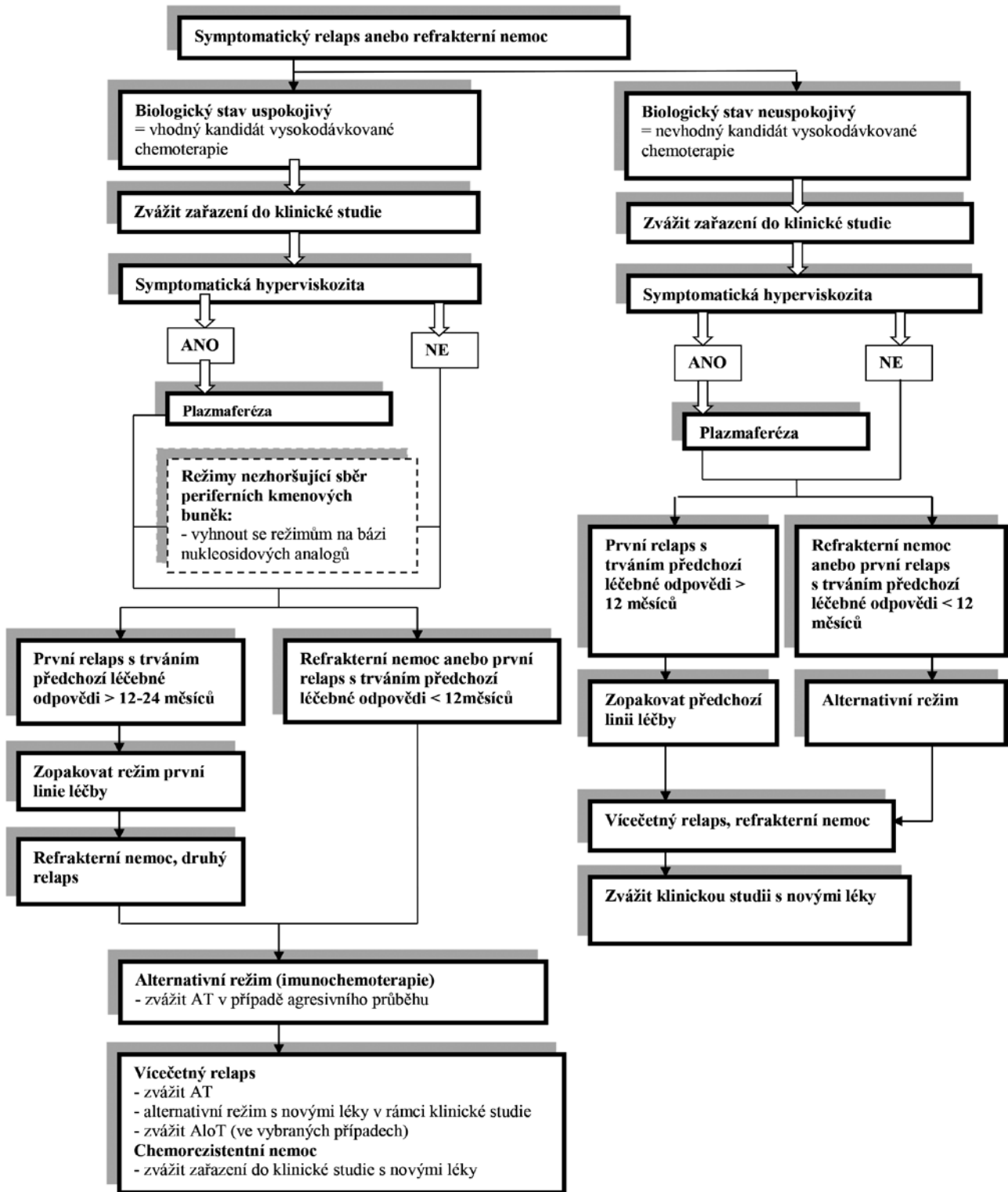
4.3.1 Fludarabin

4.3.1.1 Fludarabin v monoterapii

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

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

Schéma 2. Léčba relapsu/refrakterní Waldenströmovy makroglobulinemie.



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

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

4.3.1.2 Fludarabin v kombinaci s alkylačním cytostatikem

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

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

4.3.2 Zhodnocení přínosu purinových analog

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

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

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

4.4 Rituximab

4.4.1 Rituximab v monoterapii

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

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

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

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

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

4.4.2 Rituximab v kombinaci s alkylačními cytostatiky a antracykliny

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

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

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

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

4.4.3 Rituximab v kombinaci s purinovými analogy

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

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

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

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

5 DALŠÍ LÉČEBNÉ ALTERNATIVY

5.1 Bortezomib

5.1.1 Bortezomib v monoterapii relabující či rezistentní choroby

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

5.1.2 Bortezomib v kombinované léčbě relabující či rezistentní choroby

Poté, co byla prokázána účinnost bortezomibu v monoterapii, byly zahájeny klinické studie ověřující jeho účinek u pacientů s rezistentní či refrakterní nemocí v rámci kombinované léčby. V klinické studii s 37 pacienty byl bortezomib podáván 1x týdně v dávce 1,6 mg/m² a rituximab 1x měsíčně. Počet celkových léčebných odpovědí včetně MR dosahoval 81 %, přitom 46 % bylo parciálních a 5 % kompletních remisí. Medián intervalu dogrese činil 16,4 měsíce (Chobrial, 2010a).

5.1.3 Bortezomib v iniciální léčbě

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

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

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

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

Informace o nižší neurotoxicitě při stejné účinnosti při podávání bortezomibu 1x týdně byla základem i další studie, která prověřovala účinnost bortezomibu v dávce 1,6 mg/m² podávanou 1x týdně (den 1, 8 a 15) v 28denních cyklech při celkovém počtu 6 cyklů. V prvním a ve čtvrtém cyklu (měsíce) léčby byl aplikován rituximab 375 mg/m² i. v. 1x týdně. Celkově bylo u 26 dříve neléčených pacientů dosaženo 88 % léčebných odpovědí včetně MR, 58 % bylo PR a 8 % nCR nebo CR. Celkem 79 % léčených bylo déle než 1 rok od ukončení léčby bez známky recidivy nemoci (Marchand, 2011).

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

5.2 Bendamustin

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

K dispozici je popis výsledků jeho využití u souboru 30 nemocných s refrakterní či relabující formou WM, kteří byli léčeni bendamustinem v kombinaci s rituximabem (90 mg/m² i. v. den 1, 2) a rituximab (375 mg/m² i. v. den 1 nebo 2) cyklu. Celkový počet léčebných odpovědí byl 83,3 %, z toho 5 pacientů dosáhlo VGPR a 20 PR (Treon, 2011).

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

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

Celkem 22 pacientů bylo léčeno bendamustinem a rituximabem a 19 chemoterapií R-CHOP. Obě skupiny měly stejný počet léčebných odpovědí, 95 %. Medián bezpříznakového přežití byl však signifikantně delší ve skupině léčené bendamustinem. Ve skupině léčené R-CHOP byl 36 měsíců, zatímco v bendamustinové skupině nebyl ještě v době hodnocení dosažen ($p < 0,0001$). V době analýzy došlo k relapsu u 4 (18 %) pacientů v bendamustinové skupině a u 11 (58 %) ve skupině léčené R-CHOP, přičemž v bendamustinové skupině bylo méně nežádoucích účinků (Rummel, 2013). Z uvedeného vyplývá, že kombinace bendamustinu s rituximabem dosahuje vysokého počtu léčebných odpovědí jak u nově zjištěné WM, tak i u relabujících či refrakterní WM.

6 TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

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

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

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

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

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

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

<p>Režim DRC (Dimopoulos, 2007) Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. den 1.; cyklofosfamid 100 mg/m² p.o. 2x denně den 1.–5., dexametazon 20 mg i.v. den 1. před aplikací rituximabu <i>Opakování cyklu: á 3 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8</i></p>
<p>Režim DRC (verze CMG junior – do 65 let věku) Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. den 1.; cyklofosfamid 500 mg/m² inf. i.v. den 1. a 15., dexametazon 20 mg p.o. den 1.–4. a den 15.–18. <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8</i></p>
<p>Režim DRC (verze CMG senior – nad 65 let věku) Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. den 1.; cyklofosfamid 600 mg inf. i.v. den 1. a 15. nebo cyklofosfamid 50 mg p.o. denně, dexametazon 20 mg p.o. den 1.–4. a den 15.–18. <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8</i></p>
<p>Režim R-CHOP (Buske, 2009) Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. den 1.; cyklofosfamid 750 mg/m² inf. i.v. den 1.; doxorubicin 50 mg/m² inf. i.v. den 1.; vincristin 2 mg i.v. den 1.; prednizon 100 mg denně p.o. den 1.–5. <i>Opakování cyklu: á 3 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8</i></p>
<p>Režim BR (rituximab+bendamustin) (Rummel, 2013) Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. den 1., bendamustin 90 mg/m² inf. i.v. den 1. a den 2.; <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6</i></p>
<p>Režim FR (rituximab+fludarabin) (Treon, 2009) Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. den 1.; fludarabin 25–30 mg/m² inf. i.v. den 1. až den 5. <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 4 až 6</i></p>
<p>Režim FCR (rituximab+cyklofosfamid+fludarabin) (Tedeschi, 2012) Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. den 1.; fludarabin 25 mg/m² inf. i.v. den 1. až den 3.; cyklofosfamid 250 mg/m² inf. i.v. den 1. až den 3. <i>Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 4 až 6</i></p>
<p>Režim rituximab v monoterapii (Treon, 2005) Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. – aplikace v týdenních intervalech 4x po sobě; alternativou je podání 1., 2., 3., 4., a pak 9., 10., 11. a 12. týden</p>

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

7 PODPŮRNÁ TERAPIE A LÉČBA KOMPLIKACÍ

7.1 Léčba hyperviskozity a další indikace plazmaferézy

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

Výměna 1–1,5 plazmatického objemu sníží viskozitu asi o 60–75 %. U pacientů s klinicky závažnými projevy hyperviskozity se proto doporučuje provést 1–2 plazmaferézy (Einstein, 2006; Clark, 1999; Stone, 2012).

Opakované plazmaferézy s cílem udržení viskozity v přijatelných mezích jsou doporučovány jednak pro nemocné, jejichž nemoc je rezistentní na medikamentózní léčbu a také pro nemocné, kteří nejsou schopni podstoupit účinnou medikamentózní léčbu. Efekt plazmaferézy nastupuje rychle a trvá 4–6 týdnů (Ansell, 2010; Menke, 2009; Drew, 2002).

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

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

7.2 Léčba anémie a profylaxe trombotických komplikací

Doporučení pro léčbu anémie:

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

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

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

Erythropoetin je indikován k léčbě anémie u pacientů s WM a chronickým renálním selháním.

Doporučení pro profylaxi trombotických komplikací

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

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

1. Vysoký stupeň rizika

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

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

2. Střední stupeň rizika

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

3. Nízký stupeň rizika

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

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

7.3 Léčba periferní neuropatie způsobené monoklonálním imunoglobulinem IgM

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

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

8 SLEDOVÁNÍ PO LÉČBĚ

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

9 ZÁVĚREČNÁ DOPORUČENÍ PRO TERAPII WM*

9.1 Léčba první linie

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

9.2 Léčba druhé a další linie

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

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

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

LITERATURA

1. Adam Z, Krejčí M, Pour L, Ševčíková E. Léčba Waldenströmovy makroglobulinemie v roce 2014. Vnitř Lék 2014; 60: 139-157.
2. Adam Z, Ščudla V, Krejčí M, Kořístek Z. Léčba Waldenströmovy makroglobulinemie a léčba nemocí způsobených monoklonálním gamaglobulinem. Vnitřní Lék 2008; 54: 68-83.
3. Adam Z, Šmardová J, Ščudla, V. Waldenströmová makroglobulinemie – klinické projevy, diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. Vnitřní Lék 2007; 53: 1325-1337.
4. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. Mayo Clin Proc 2010; 85: 824-833.
5. Bachanova V, Burns LJ. Hematopoietic cell transplantation for Waldenström macroglobulinemia. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 330-336.
6. Banwait R, O'Regan K, Campigotto F, et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol 2011; 86: 567-572.
7. Björkholm M. Treatment options in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma 2004; 5: 155-162.
8. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Leukemia 2009; 23: 153-1561.
9. Clark WF, Rock GA, Buskard N, et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. Ann Intern Med 1999; 131: 453-462.
10. Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA, et al. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia: an update of a US Intergroup trial. Semin Oncol 2003; 30: 220-225.

11. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3344-3349.
12. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. (2005b). Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005; 90 (12): 1655-1658.
13. Dimopoulos MA, Garcia Sanz R, Gavriatopoulou M, et al. (2010a). Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia with weakly bortezomib, low dose dexamethasone and rituximab: a phase II study of the European Myeloma Network. *ASH Annual Meetings Abstracts* 2010; 116: abstract 1971.
14. Dimopoulos MA, Gertz MA, Gastritis E, et al. Update on treatment recommendation from the fourth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 120-126.
15. Dimopoulos MA, Hamilos G, Efstathiou E, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinaemia with combination of fludarabine and cyclophosphamide. *Leukemia Lymphoma* 2003; 44: 993-996.
16. Dimopoulos MA, Chen C, Kastiris E, et al. (2010b). Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 110-117.
17. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, et al. (2005a). Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1564-1577.
18. Dimopoulos MA, Terros E, Gastritis E. Proteasome inhibitor therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2013; 13: 235-237.
19. Drew MJ. Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher* 2002; 6: 45-52.
20. Einstein R. Therapeutic plasma exchange performed in tandem with hemodialysis for patients with M-protein disorders. *J Clin Apheresis* 2006; 21: 100-104.
21. Gertz MA, Reeder CB, Kyle RA. Stem cell transplant for Waldenström macroglobulinemia: an underutilized technique. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 1147-1153.
22. Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase II trial of rituximab in Waldenström's macroglobulinaemia. *An Eastern Cooperative Oncology Group Study. Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2047-2055.
23. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. (2010a). Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1422-1428.
24. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. (2010b). Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85: 670-674.
25. Ghobrial IR, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M flare after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinaemia. *Cancer* 2004; 101: 2593-2598.
26. Hivert B, Caron C, Petit S, et al. Clinical and prognostic implications of low level of von Willebrand factor in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2012; 120: 3214-3221.
27. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 74-76.
28. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1570-1577.
29. Jane SM, Salem HH. Treatment of resistant Waldenström's macroglobulinaemia with high dose glucocorticosteroids. *Aust NZJ Med* 1988; 18: 77-78.
30. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, et al. Guidelines on management of Waldenström's macroglobulinemia. *Brit J Haematol* 2006; 132: 687-697.
31. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenström's macroglobulinemia. A prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Brit J Haematol* 2000; 108: 737-742.
32. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ (2010b). Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4926-4934.
33. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. (2010a). High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2227-2232.
34. Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E, et al. Activity of fludarabine in previously treated Waldenström's macroglobulinaemia. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2060-2064.
35. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomised trial comparing chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström's macroglobulinemia, marginal zone lymphoma or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 301-307.
36. Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al. Multicenter randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide doxorubicin prednisone in 92 patients with Waldenström's macroglobulinaemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001; 98: 2640-2644.
37. Leleu Y, Manning R, Soumerai J, et al. Increased incidence of disease transformation and development of MDS/AML in Waldenström's macroglobulinemia patients treated with nucleoside analogs. *Haematologica* 2007; s2: 95/A WM3.10.
38. Marchand T, Tas P, Houot R, et al. Cutaneous macroglobulinosis treated with bortezomib and rituximab. *Eur J Haematol* 2011; 87: 98.
39. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, et al. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9: 100-103.
40. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
41. O'Reilly RA, MacKanzie MR. Primary macroglobulinaemia: remission with adrenal corticosteroid therapy *Arch Intern Med* 1967; 44: 889-890.

42. Ocio EM, del Carpio D, Caballero Á, et al. Differential diagnosis of IgM MGUS and WM according to B-lymphoid infiltration by morphology and flow cytometry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 93-95.
43. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the VIth international Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160: 171-176.
44. Owen RG, Pratt G, Rebecca L, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström´s macroglobulinaemia. *Brit J Hematol* 2014; 165: 316-333.
45. Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenström´s macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 196-200.
46. Paiva B, Montes MC, García-Sanz R, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström´s clone in IgM-MGUS and Waldenström´s Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia* 2014; 28: 166-173.
47. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphoma. An open label multicentre randomised phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-1210.
48. Souchet-Compain L, Nguyen S, Choquet S, Leblond V (2013a). Fludarabine in Waldenström´s macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2013; 6(3): 229-237.
49. Souchet-Compain L, Nguyen S, Choquet S, Leblond V (2013b). Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with nucleoside analogue-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 227-230.
50. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012; 119: 2205-2208.
51. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. *Lyon* 2008, 439s.
52. Ševčíková S, Novák L, Kubíčková L, et al. Molekulární základy Waldenströmovy macroglobulinemie. *Klin Onkol* 2012; 25: 413-420.
53. Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. (2006a). Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent lymphoma. *Cancer* 2006; 106: 2412-2420.
54. Tam CS, Wolf MM, Westerman D, et al. Fludarabine combination therapy is highly effective in first line and salvage treatment of patients with Waldenström´s macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 136-139.
55. Tam, CS, Seymour JF, Prince JM (2006b). Treatment related myelodysplasia following fludarabine combinations chemotherapy. *Haematologica* 2006; 91: 1546-1550.
56. Tamburini JL, Chaletix V, Cermant JP, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenström´s macroglobulinemia. Results in 49 patients. *Leukemie* 2005; 19: 1831-1834.
57. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström´s macroglobulinemia. An effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012; 118: 434-443.
58. Tedeschi A, Miqueleiz AS, Ricci F, et al. Fludarabine cyclophosphamide and rituximab an effective regimen characterized by high incidence of delayed responses in Waldenström´s macroglobulinaemia. *Haematologica* 2007; s2: 227/A1225.
59. Treon SP, Hunter ZR, Barnagan AR (2005a). CHOP plus rituximab in Waldenström´s macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 273-277.
60. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al (2009a). Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113, 3673-3678.
61. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al (2005b). Extended rituximab therapy in Waldenström´s macroglobulinaemia. *Ann Oncol* 2005; 16: 132-138.
62. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström´s macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 133-135.
63. Treon SP, Hunter ZR, Matous J, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström´s macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3320-3325.
64. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al (2009b). Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3830-3835.
65. Treon SP, Wasi P, Emmanouilides CA. Combination therapy with rituximab and fludarabine is highly active in Waldenström´s macroglobulinemia. *Blood* 2002; 100: s1/A211.
66. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the M YD88(L265P) somatic mutation in Waldenström´s macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013; 121: 2522-2528.
67. Vidal L, Gafter-Gvili A, Gurion R, et al. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD009045. doi: 0.1002/14651858.CD009045.pub2.
68. Vos JMI, Minnema MC, Wijermans PW, et al. Guidelines for diagnosis, treatment of Waldenström´s macroglobulinemia. *Netherlands J Med* 2013; 71: 54-62.
69. Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence. A large population based study. *Cancer* 2012; 118: 3793-3800.
70. Weber DM, Dimopoulos MA, Dalasalle K, et al. 2-chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenström´s macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 243-247.
71. Weber DM, Thomas S, Wang M, et al. Rituximab alone or in combination in the frontline treatment of Waldenström´s macroglobulinemia. *Haematologica* 2003; s2: A87.

Nabídka klinické studie pro pacienty s Waldenströmovou makroglobulinémií

Studie ECWM-1

Sponzor: Univerzitní nemocnice Ulm

Hlavní řešitel v ČR:

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Klinika hematonekologie, Fakultní nemocnice Ostrava

Hlavní řešitel:

prof. Dr. Christian Buske

Evropská klinická studie fáze III, multicentrická, otevřená, randomizovaná do dvou ramen

Studie hodnotící účinnost léčebného režimu Dexamethason, Rituximab a Cyklofosfamid (DRC) +/- Bortezomib v primoléčbě pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií

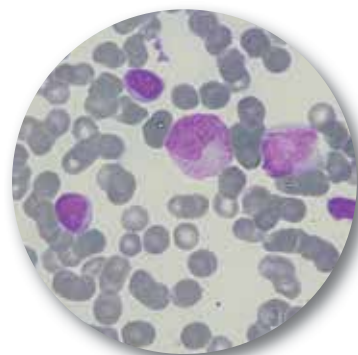
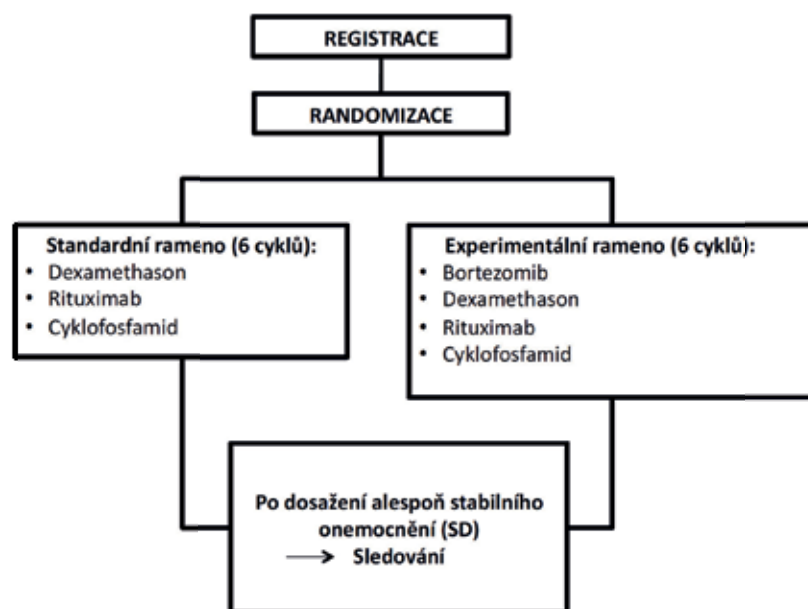
Hlavní zařazovací kritéria

Klinicko-patologická diagnóza
Waldenströmovy makroglobulinémie
CIRS skóre méně než 6
ECOG 0-2
Splněno nejméně jedno kritérium pro zahájení léčby definované *Second International Workshop on WM*

Hlavní vylučovací kritéria

Předchozí systémová léčba WM
Postižení CNS lymfomem
Předchozí anamnéza malignity s výjimkou remise onemocnění v trvání ≥ 5

Nová diagnóza



Doplňek č. 1 k doporučení z 9/2012

„Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

především léčebné možnosti mají u mnohočetného myelomu v této dekádě nebývalou dynamiku. Česká myelomová skupina na tuto skutečnost reaguje vydáním doplňku č. 1 ke guidelines z roku 2012, ve kterém naleznete jen klíčové nové informace.

Za zcela nejdůležitější považujeme vyřešenou problematiku bezpečnosti podávání lenalidomidu. Zvýšené riziko sekundárních primárních nádorů po primoléčbě bylo prokázáno jen v případě použití kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem. Tuto kombinaci tedy nedoporučujeme nadále používat v léčbě mnohočetného myelomu obecně. Za zásadní považujeme fakt, že limitovaná léčba lenalidomidem má významně horší výsledky než dlouhodobá kontinuální léčba až do relapsu onemocnění. Věříme, že výsledky dosažené jak v rámci ČR, tak i v multicentrických randomizovaných studiích povedou k racionálnímu využití léčebných možností bez stávajících omezení, která nejsou prospěšná léčebně ani ekonomicky. Nové mimořádně účinné léky pomalidomid a carfilzomib indikované v relapsu či progresi onemocnění u nemocných refrakterních na lenalidomid a bortezomib nepochybně dálelepší celkové výsledky naší léčby.

Za Českou myelomovou skupinu, Myelomovou sekci ČHS

Roman Hájek
předseda CMC

Na vytvoření doplňku č. 1 doporučení se podíleli členové České myelomové skupiny

HLAVNÍ AUTOŘI KAPITOL

Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.	Klinika hematooonkologie, FN Ostrava a Babákova myelomová skupina při Ústavu patologické fyziologie LF MU v Brně
Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.	Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF Brno
Prim. MUDr. Petr Kessler	Odd. hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov
Doc. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.	Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF Brno
Prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA	IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
MUDr. et Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.	Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
MUDr. Hana Plonková	Klinika hematooonkologie, FN Ostrava
MUDr. Jakub Radocha, Ph.D.	IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.	Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
Prof. MUDr. Ivan Špička, CSc.	I. interní klinika-klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha

NA VYTVOŘENÍ TOHOTO DOPORUČENÍ SE PODÍLELI SPOLUAUTOŘI UVEDENÍ V ABECEDNÍM POŘADÍ

MUDr. Evžen Gregora	Interní hematooonkologická klinika 3. lékařské fakulty UK v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha
MUDr. Petr Pavlíček	Interní hematooonkologická klinika 3. lékařské fakulty UK v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha
Doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.	Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF Brno
MUDr. Miroslava Schützová	Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň
MUDr. Jan Straub	I. interní klinika-klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha

Úrovně důkazu a stupně doporučení používané ve směrnicích (guidelines) a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine).

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

ZMĚNY OD ROKU 2012

Lenalidomid

1 KONTINUÁLNÍ LÉČBA DO PROGRESU ONEMOCNĚNÍ NEMOCNÝCH S RELABUJÍCÍM NEBO REFRAKTERNÍM MNOHOČETNÝM MYELOMEM (RRMM)

Lenalidomid v kombinaci s dexametazonem (LEN/DEX) byl schválen pro léčbu pacientů s RRMM, kteří podstoupili nejméně jednu předchozí léčbu, na základě výsledků dvou klíčových randomizovaných studií fáze III – MM-009 a MM-010 (Dimopoulos, 2007; Weber, 2007). Výsledky byly podrobně rozebrány v guidelines z roku 2012. Dlouhodobá léčba LEN/DEX vedená do progresu onemocnění oproti léčbě přerušené z jiného důvodu než při progresi, prodloužila celkové přežití u pacientů s RRMM o mimořádných 16 měsících při hraniční statistické významnosti (50,9 měsíce vs. 35,0 měsíce; $p = 0,0594$) (San Miguel, 2011).

Tento trend je zjevný i v podmínkách České republiky (Maisnar, 2013). Česká myelomová skupina (CMG) poskytla vlastní analýzu dat pacientů z národního Registru monoklonálních gamapatií, která srovnává nemocné léčené maximálně 8 cykly dle stávajících platných pravidel a omezení SÚKL a nemocné léčené v klinických studiích, ve kterých je vždy použita dlouhodobá léčba lenalidomidem až do relapsu onemocnění (Plonková, 2014). Z celkového počtu 1050 nemocných léčených lenalidomidem v období od roku 2007 do prosince 2013 byli vybráni nemocní v relapsu onemocnění léčení 1–3 léčebnými liniemi, kteří nově zahájili léčbu lenalidomidem a tímto lékem nebyli předléčeni. Analýza porovnávala klíčové dlouhodobé intervaly u nemocných léčených kontinuálně (v rámci klinických studií) a nemocných léčených lenalidomidem mimo studie s omezením na maximálně 8 cyklů léčby (resp. kumulativní dávkou 4 200 mg). Kontinuální léčba má zásadní přínos v relapsu onemocnění pro celkové přežití i pro dobu bez progresu onemocnění (PFS). Doba bez progresu byla delší o měsíce (PFS 23,6 měsíce vs. 10,3 měsíce; $p < 0,001$) a statisticky významné je i prodloužení celkového přežití (OS: nedosaženo vs. 18,5 měsíce; $p = 0,002$) (Maisnar, 2013). Předčasně ukončená léčba limituje nemocné i z hlediska dosažené léčebné odpovědi, což vyplývá z práce autorů Harousseau a spol. (Harousseau, 2010). Dlouhodobá léčba LEN/DEX vede k dalšímu zkvaplitnění léčebné odpovědi ve smyslu zvýšení podílu kompletních (CR) a velmi dobrých parciálních remisí (VGPR), přičemž dosažený účinek není vázán pouze na 8 cyklů léčby, ale zvyšuje se s aplikací každého dalšího cyklu (Maisnar, 2013).

2 VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ PŘI LÉČBĚ LENALIDOMIDEM

V klinických studiích u nemocných s nově diagnostickým mnohočetným myelomem byl popsán čtyřnásobně zvýšený výskyt sekundárních primárních nádorů – akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu a solidních nádorů – u pacientů léčených lenalidomidem (7 %) ve srovnání s kontrolními skupinami (1,8 %). Jednalo se o nemocné, kterým byl lenalidomid podáván v kontinuální léčbě společně s melfalanem (Palumbo, 2012) nebo v udržovací léčbě, jež následovala po melfalanu (Attal, 2012; McCarthy, 2012). V obdobném poměru byly sekundární primární nádory pozorovány v klinických studiích testujících LEN/DEX u RRMM (Dimopoulos, 2012). Analýzy studií s dlouhodobým podáváním lenalidomidu však současně dokládají, že riziko vzniku sekundárního primárního nádoru je zásadně nižší než riziko progresu onemocnění nebo úmrtí v důsledku MM, a tedy poměr přínosu a rizika léčby lenalidomidem je jednoznačně pozitivní. Současně bylo prokázáno, že v kombinaci s jinými léky (např. cyklofosfamid) včetně vysokodávkovaného melfalanu, používaného u autologních transplantací, není zvýšen výskyt sekundárních primárních nádorů (Dimopoulos, 2012; Palumbo, 2013). Výstupem je následující doporučení, aby lenalidomid nebyl nikdy v primoléčbě kombinován s nízkou dávkovaným melfalanem. Využít je možno kombinace lenalidomidu s cyklofosfamidem nebo volit kombinaci LEN/DEX bez alkylačních látek (Palumbo, 2014).

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU LENALIDOMIDEM

- **Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Probíhají přípravy registrace jeho použití v rámci primoterapie a udržovací léčby.**
- **Základním režimem dle SPC přípravku je kombinovaný režim lenalidomidu s dexametazonem. Doporučené dávkování přípravku a počáteční dávka je 25 mg denně perorálně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim na bázi lenalidomidu by měl být podáván až do relapsu onemocnění dle SPC a registračních studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním konvenčního cytostatika jsou vysoce účinné u předléčených pacientů. Dle protokolů myelomové sekce ČHS jsou upřednostňovány kombinované režimy různé intenzity. V kombinovaných režimech se používají zpravidla nižší síly (10 mg a 15 mg) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

- **Užití nízké dávky dexametazonu v kombinaci s lenalidomidem vykazuje lepší toleranci léčby bez ztráty účinnosti ve srovnání s vysokou dávkou dexametazonu (480 mg/cyklus) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Tolerance léčby lenalidomidem závisí na stavu předlécenosti a tomu musí být upraveno dávkování lenalidomidu v průběhu léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Neutropenie a trombocytopenie jsou nejčastější nežádoucí účinky, které jsou předvídatelné a zvládnutelné. Neutropenii je možné zvládnout kombinací podávání růstových faktorů (G-CSF), modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby. Trombocytopenie může být zvládnána v kombinaci s transfuzemi destiček, modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem venózního tromboembolismu (VTE). Je doporučeno použít LMWH v profylaktických dávkách pro pacienty s vyšším rizikem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Použití lenalidomidu nezpůsobuje závažnou polyneuropatii. Je proto lékem první volby u pacientů se závažnější formou polyneuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem zvyšuje riziko vzniku sekundárních primárních malignit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Tato kombinace léků je relativně kontraindikovaná a to obecně u všech nemocných s mnohočetným myelomem.**
- **Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

LITERATURA

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1782-91.
2. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-32.
3. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refrac-

4. Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2010; 95: 1738-44.
5. Maisnar V. Analýza dat LP Revlimid z registru pacientů v ČR. 2014 (Farmakoekonomický workshop CMG, Brno, listopad 2013).
6. Maisnar V. Přínos kontinuální léčby lenalidomidem u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem. *Farmakoterapie* 2013; 6: 9-11.
7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1770-81.
8. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1759-69.
9. Palumbo A, Bringhen S, Rajkumar V, et al. Second primary malignancies in newly diagnosed myeloma patients treated with lenalidomide: Metaanalysis of 6383 patients. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl): Abstr 8517.
10. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15: 333-42.
11. Plonková H, Jelínek T, Zahradová L, et al. Lenalidomid v dlouhodobé strategii léčby mnohočetného myelomu. *Mnohočetný myelom. Sborník č. 1, září 2014. ISBN 978-80-905639-8-8.*
12. San Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2011; 11: 38-43.
13. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009; 82: 426-32.
14. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-42.

Pomalidomid

Pomalidomid (CC-4047, 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl) isoindolin-1,3-dion) je lék z třídy imunomodulačních přípravků (IMiDs; Immunomodulatory drugs). Má přímý tumoricidní účinek na myelomy, imunomodulační účinky a inhibuje podporu stromálních buněk pro růst nádorových buněk mnohočetného myelomu. Konkrétně pomalidomid inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu hematopoetických nádorových buněk. Rovněž inhibuje proliferaci buněčných linií mnohočetného myelomu rezistentních vůči lenalidomidu a v kombinaci s dexametazonem působí jak na buněčné linie odpovídající na lenalidomid, tak i na ty, které jsou vůči lenalidomidu rezistentní, a indukuje apoptózu nádorových buněk. Pomalidomid zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a přirozenými zabíječi – NK buňkami (Natural Killer) a inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocytů. Také inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk. Pomalidomid je silný inhibitor *in vitro* proliferace buněčných linií MM a prokázalo se, že je aktivní u subjektů s relabujícím či refrakterním MM (Mark, 2014).

Pomalidomid má díky své modifikované chemické struktuře několik výhod oproti ostatním imunomodulačním lékům. Nemá zkříženou rezistenci k thalidomidu a lenalidomidu, je velmi dobře tolerován a není nutná redukce dávky u renálního selhání (Siegel, 2012; Mark, 2014).

Na základě výsledků studie MM-002 byl pomalidomid (Pomalyst v USA, Imnovid v EU) registrován zrychlenou procedurou už v roce 2013 v USA i EU pro léčbu pacientů s mnohočetným myelomem, kteří obdrželi nejméně dvě předchozí linie léčby, včetně lenalidomidu a bortezomibu, a jsou rezistentní na léčbu nebo dochází k progresi do 60 dnů od ukončení poslední terapie.

KLINICKÉ STUDIE U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

1 Pomalidomid u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE

Pomalidomid měl v monoterapii RRMM významný protinádorový účinek. Studie fáze I/II testovala účinnost a bezpečnost pomalidomidu v dávce 1–10 mg u 44 pacientů s RRMM, kteří absolvovali jednu předchozí linii. Pacienti byli léčeni denně nebo ob den s dávkami 1, 2, 5 a 10 mg. Celkové léčebné odpovědi (ORR) dosáhlo 52 % pacientů, medián PFS 13,8 měsíce, medián OS 28 měsíců (Streetly, 2008; Streetly, 2009). Klinická studie MM-002 fáze I/II hodnotila účinnost a bezpečnost pomalido-

midu v monoterapii nebo v kombinaci s nízkodávkovaným pomalidomidem u pacientů s RRMM předléčených lenalidomidem a bortezomibem. V souboru 221 významně předléčených nemocných (průměrně 5 léčebných linií) byl podáván POM +LoDex (kohorta 1; n = 113) nebo POM v monoterapii (kohorta 2; n = 108). V kohortě 1 dosáhlo celkové léčebné odpovědi (ORR) 33 % pacientů, medián PFS 4,2 měsíce, medián OS 16,5 měsíce. V kohortě 2 dosáhlo ORR 18 % pacientů, medián PFS 2,7 měsíce, medián OS 13,6 měsíců (Richardson, 2014).

Maximální tolerovaná dávka byla stanovena na 4 mg a v dalších studiích se pomalidomid testoval v dávce 2–4 mg (Richardson, 2013).

KOMBINOVANÉ REŽIMY

K dispozici jsou výsledky několika klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotící pomalidomid v kombinovaných režimech s jinými léky, nejčastěji dexametazonem. Ve studiích vykazoval pomalidomid (2–4 mg denně s podáním 21 nebo 28 dnů) v kombinaci s týdenní léčbou dexametazonem (20–40 mg) významnou aktivitu u nemocných s RRMM, a to včetně nemocných refrakterních na lenalidomid nebo bortezomib (Leleu, 2013; Richardson, 2014). Výsledky jsou v tabulce 1. Celková léčebná odpověď byla pozorovaná zpravidla u 25–65 % nemocných. Dosažené mediány PFS a OS byly od 3 do 13 měsíců, respektive od 13,5 do 33 měsíců (Mark, 2014).

Zásadní jsou výstupy z první randomizované studie fáze III MM-003 u nemocných po selhání léčby jak bortezomibem, tak lenalidomidem, která srovnávala režim POM/DEX (pomalidomid 4 mg/den/den 1–21 v 28denním cyklu; nízká dávka dexametazonu 40/20 mg týdně pro nemocné s ≤ 75 / > 75 roků) proti vysoké dávce dexametazonu (20/40 mg, dny 1–4, 9–12, a 17–20). Režim POM/DEX měl signifikantní přínos na prodloužení PFS intervalu (medián 4,0 vs. 1,9 měsíce; hazard ratio [HR] = 0,48; $p < 0,0001$) a rovněž prodloužení mediánu celkového přežití (12,7 vs. 8,1 měsíce; HR = 0,74; $p = 0,028$) (San Miguel, 2013).

Jiná závažná pozorování

Výraznou předností pomalidomidu je, že nezpůsobuje závažnou polyneuropatii ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Pomalidomid je možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (San Miguel, 2013).

Účinnost pomalidomidu byla potvrzena i u významně předléčených pacientů s RRMM, jejichž předchozí léčba zahrnovala bortezomib a imunomodulační látku (thalidomid nebo lenalidomid) (Leleu, 2013; Richardson, 2014).

Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku léku, vzhledem k jeho minimální nefrotoxicitě (Siegel, 2012).

Vedlejší účinky a tolerance pomalidomidu

Pomalidomid má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity (Richardson, 2013; Richardson, 2014; Leleu, 2013; San Miguel, 2013). Nejčastějším nežádoucím účinkem je hematologická toxicita, infekční komplikace, únava a předpokládá se sklon k tromboembolické nemoci u nemocných bez profylaxe. V randomizované studii fáze III MM-003 (POM/DEX vs. DEX) byly s použitím pomalidomidu spojeny tyto specifické vedlejší účinky st. 3–4: neutropenie (49 % vs. 19 %), febrilní neutropenie (9 % vs. 0 %) a infekce (33 % vs. 25 %). K infekční komplikaci však nedocházelo zpravidla v průběhu neutropenie, která byla většinou krátkodobá. Výskyt významné periferní neuropatie a tromboembolické příhody (stupeň ≥ 3) byl 1 % (San Miguel, 2013). Většina nežádoucích účinků pomalidomidu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušáním podávání, případně úpravou dávky léku. Podobně jako pro ostatní imunomodulační léky jsou nastavena přísná bezpečnostní opatření pro teratogenitu léku. U pacientů je doporučena profylaxe tromboembolické nemoci. Srovnání vedlejších účinků imunomodulačních látek je uvedeno v tabulce 2.

Dle SPC léku se pomalidomid podává perorálně v úvodní dávce 4 mg jednou denně ve dnech 1–21 v 28denním cyklu do progresse onemocnění. Lék se podává na lačno – nejméně 2 hodiny před jídlem a 2 hodiny po jídle. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 3 mg, 2 mg a 1 mg denně. (Pomalyst® SPC, 2013; Imnovid SPC 2014).

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU POMALIDOMIDEM

- **Imnovid je v kombinaci s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata, zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Pomalidomid se podává perorálně ve startovací dávce 4 mg jednou denně ve dnech 1–21 v 28denním cyklu. Léčba pokračuje do progresse onemocnění dle SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu Ib).**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem**

venózního tromboembolismu (VTE). Je doporučeno použít LMWH v profylaktických dávkách pro pacienty s vyšším rizikem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu Ia).

- **Použití pomalidomidu nezpůsobuje ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Pomalidomid je možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Pomalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

LITERATURA

1. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomiband lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. *Blood* 2013; 121: 1968–75.
2. Mark TM, Coleman M, Niesvizky R. Preclinical and clinical results with pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia Research* 2014; 38(5): 517–524.
3. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 2014 Mar 20; 123(12): 1826–32.
4. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2013; 121: 1961–7.
5. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; (September) Epub ahead of print.
6. Siegel DS, Richardson PG, Baz R, et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): impact of renal function on patient outcomes. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: abstract 4072.
7. Streeley M, Stewart O, Gyertson K, et al. Pomalidomide monotherapy for relapsed myeloma is associated with excellent responses and prolonged progression free and overall survival [poster] Poster presented at: Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology 2009; December 5–8; New Orleans, LA.
8. Streeley MJ, Gyertson K, Daniel Y, et al. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo modulation. *British Journal of Haematology* 2008; 141(1): 41–51.

Tab. 1 Studie fáze II s pomalidomidem a dexametazonem v nízkých dávkách u relabujícího/refrakterního MM.

	Počet	Dávka POM, dny	Dávka DEX, dny	Medián počtu	Medián doby sledování, měsíce	≥ PR %	≥ MR %	Medián DoR, měsíce	Medián PFS, měsíce	Medián OS, měsíce
Relabující MM (1–3 předchozí léčby)										
Lacy, 2012 ⁴⁸	60	2 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	2 (1–3)	NR	65	NR	21	13	91 % po 9 měsících
Relabující a refrakterní MM										
IFM 2009–02 ⁴⁹	43	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (1–13)	22,8	35	NR	6,4	5,4	14,9
IFM 2009–02 ⁴⁹	41	4 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (2–10)	22,8	34	NR	8,3	4,4	14,8
MM-002 ⁴⁷	113	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (2–13)	14,2	34	45	8,3	4,6	16,5
Refrakterní vůči LEN										
Lacy, 2012 ⁴⁸	34	2 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	3,5 (NR)	NR	32	NR	8	5	33
Lacy, 2012 ⁴⁸	60	4 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	2 (NR)	NR	38	NR	22	8	83 % po 9 měsících
MM-002 ⁵⁰	87	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (2–12)	3,6/9,6a	25	41	7,0	NR	14,4
Refrakterní vůči LEN/BORT										
Lacy, 2012 ⁴⁸	35	2 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	6 (NR)	NR	26	NR	15	6	16
Lacy, 2012 ⁴⁸	35	4 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	6 (NR)	NR	29	NR	3	3	14
IFM 2009–02 ⁴⁹	64	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	NR	NR	31	NR	NR	3,8	13,8
MM-002 ⁵⁰	69	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (2–11)	3,6/9,6a	28	46	6,2	NR	13,5

Zkratky: BORT – bortezomib; D – den; DEX – dexametazon; DoR – doba trvání léčebné odpovědi (duration of response); LEN – lenalidomid; MM – mnohočetný myelom; MR – minimální léčebná odpověď (minimal response); NR – není uvedeno (not reported); OS – celková doba přežívání (overall survival); PFS – přežívání bez progresse (progression-free survival); POM – pomalidomid; PR – částečná léčebná odpověď (partial response).

^aMedián sledování byl 3,6 měsíce u PFS a 9,6 měsíce u OS.

Tab. 2 Profily toxicity pomalidomidu, lenalidomidu a thalidomidu u relabujícího/refrakterního MM (upraveno podle Mark, 2014).

Charakteristika	POM + LoDEXa MM-003 ⁵⁵ (n = 300)	LEN + DEXb MM-009/010 ⁵⁶ (n = 353)	THAL 400 mg OPTIMUM ⁵⁷ (n = 128)	
			THAL (n = 128)	DEXb (n = 126)
Medián počtu předchozích léčeb (rozmezí)	5 (2-14)	Většina pacientů ≥ 2	1 (1-3)	1 (1-3)
Přerušeni kvůli AE, %	9	19,8c	18	17
Hematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
Neutropenie	48	35,4	6	0
Trombocytopenie	22	13,0	1	0
Anémie	33	10,8	6	4
Nehematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
Únava	5	6,5	11	2
Pneumonie	14d	9,1	NR	NR
Periferní neuropatie	1	1,4	1	NR
2.-4. stupeň	NR	2,8	22	NR
Trombóza/embolie	NRe	15,9f	1f	2
Zácpa	NR	NR	5	0

Zkratky: AE – nežádoucí účinky (adverse events); DEX – dexametazon; LEN – lenalidomid; LoDEX – dexametazon v nízkých dávkách (low-dose dexamethasone); MM – mnohočetný myelom; NR – není uvedeno (not reported); POM – pomalidomid; THAL – thalidomid.

^aDexametazon 40 mg/týden (20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let).

^bDexametazon podáváný 1.-4., 9.-12. a 17.-20. den 28denního cyklu po dobu prvních 4 cyklů a poté pouze 1.-4. den.

^cNení uvedeno ve studii MM-009⁵⁶

^dČtyři pacienti měli pneumonii 5. stupně.

^eTromboprofylaxe byla vyžadována.

^fTromboprofylaxe nebyla vyžadována.

Carfilzomib

Carfilzomib je inhibitor proteazomu druhé generace. Jeho protinádorový účinek je zprostředkován selektivní a ireverzibilní inhibicí proteazomu v myelomových buňkách. Proteazom je zapojen do proteinového metabolismu buňky. Důsledkem jeho inhibice je hromadění nefunkčních proteinů a zásah do signálních drah, který způsobí narušení adheze myelomových buněk, potlačení angiogeneze, zastavení buněčného cyklu, omezení reparace genomové DNA a indukci apoptózy nádorových buněk.

Carfilzomib má díky své odlišné chemické struktuře, biologickým vlastnostem, mechanismu účinku a ireverzibilitě inhibice proteazomu oproti inhibitoru první generace (bortezomib) několik výhod v podobě zvýšené účinnosti a bezpečnosti lékového profilu s absencí významnější neurotoxicity (Jagannath, 2010; Lonial, 2011; Siegel, 2013). Překonání rezistence k bortezomibu v preklinických studiích (Kuhn, 2007; Demo, 2007; Suzuki, 2009) bylo potvrzeno i v klinických studiích fáze I/II (Lonial, 2011).

Carfilzomib (Kyprolis®, Onyx Pharmaceuticals) byl v červenci 2012 v USA schválen Federálním úřadem pro kontrolu léčiv (FDA) pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM), kteří absolvovali nejméně dvě předchozí linie léčby včetně bortezomibu a imunomodulační látky, a u kterých došlo k progresi onemocnění do 60 dnů od ukončení poslední terapie. V současné době probíhají přípravy registrace léku pro léčbu nemocných s RRMM Evropskou lékovou agenturou. V České republice se připravuje použití carfilzomibu u RRMM po schválení SÚKL v rámci Specifického léčebného programu.

KLINICKÉ STUDIE U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

1 Carfilzomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE

Účinnost a bezpečnost carfilzomibu v dávce 20–27 mg/m² v monoterapii byla u nemocných s RRMM testována v řadě klinických studií fáze II. PX-171-003-A1 byla klíčovou studií pro registraci léku v USA pro léčbu RRMM. Účinnost carfilzomibu v monoterapii byla potvrzena na souboru 266 významně předlčených nemocných (průměrně 5 léčebných linií) bortezomibem a imunomodulační látkou (thalidomid nebo lenalidomid). Většina pacientů byla refrakterní na poslední použitý režim. Celkové léčebné odpovědi dosáhlo 24 % nemocných. Medián doby trvání léčebné odpo-

vědi (Duration of Response; DOR) byl 7,4 měsíce (Siegel, 2010).

V rámci klinické studie fáze II byl hodnocen efekt monoterapie carfilzomibem u pacientů s RRMM, kteří v předchozích liniích léčby bortezomibem léčeni nebyli (Vij, 2012). Těmto nemocným byla podávána fixní dávka carfilzomibu 20 mg/m² i.v. (kohorta 1; n = 59) nebo zvyšující se dávka carfilzomibu 20 mg/m² i.v. v prvním cyklu a 27 mg/m² i.v. ve všech následujících cyklech (kohorta 2; n = 70). V kohortě 1 dosáhlo celkové léčebné odpovědi (ORR) 42,4 % pacientů, medián TTP 8,3 měsíce, medián DOR 13,1 měsíce. V kohortě 2 ORR 52,2 %, medián TTP a DOR nebyl dosažen. Dávka 27 mg/m² se vstupním testovacím podáním 20 mg/m² byla doporučena pro první randomizovanou studii.

Randomizovaná klinická studie fáze III – FOCUS studovala protinádorový efekt carfilzomibu v dávce 27 mg/m² v monoterapii u významně předlčených pacientů s RRMM proti podávání nejlepší podpůrné léčby (BSC). U skupiny léčené carfilzomibem se statisticky významně zvýšil počet nemocných s dosažením léčebné odpovědi ORR 19,1 % vs. 11,4 % (p = 0,0305). U vysoce předlčené skupiny nemocných se nepodařilo dosáhnout prodloužení celkového přežití (10,2 vs. 10,0 měsíců) a přežití bez progresu onemocnění (3,7 vs. 3,3 měsíce) pomocí monoterapie v nízké dávce oproti kombinované paliativní léčbě. Jedním z nepřímých výstupů této studie je i doporučení používat carfilzomib ve vstupní vyšší dávce a v kombinovaném režimu nejméně s glukokortikoidy. To je předmětem dalších studií (Ludwig, 2014).

Výsledky léčby carfilzomibem u pacientů s RRMM jsou uvedeny v tabulce 3.

KOMBINOVANÉ REŽIMY

K dispozici jsou výsledky několika klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotící carfilzomib v kombinovaných režimech s jinými léky. Režimy dosahují podle míry předlčení léčebné odpovědi v 33–87 % případů. Zásadní jsou výstupy z randomizované studie fáze III – ASPIRE, ve které byl carfilzomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (C/Len/DEX) porovnán s režimem Len/DEX. Ve skupině C/Len/DEX bylo dosaženo vyššího počtu ORR (87,4 % vs. 66,9 %) a delšího mediánu DOR (28,6 vs. 21,2 měsíce). Výstupy interní analýzy potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené C/Len/DEX (26,3 vs. 17,6 měsíce; p < 0,0001). U celkového přežití ve dvou letech je patrný trend k prodloužení při použití režimu C/Len/DEX (Stewart, 2014).

Jiná závažná pozorování

Výraznou předností carfilzomibu je, že nezpůsobuje závažnou polyneuropatii ani nezhoršuje polyneuro-

patii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Carfilzomib je tedy možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (Jagannath, 2010; Siegel, 2013).

Účinnost carfilzomibu byla potvrzena i u významně předléčených pacientů s RRMM, jejichž předchozí léčba zahrnovala bortezomib a imunomodulační látku (thalidomid nebo lenalidomid) (Siegel, 2010). Carfilzomib nevykazuje zkříženou rezistenci s bortezomibem (Lonial, 2011). Výhodou léku je rychlý nástup léčebné odpovědi (Wang, 2011).

Carfilzomib lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku léku (Badros, 2010).

Stále není ujasněno optimální dávkování. Novější studie používají dávky až 56 mg/m² a nejnovější studie ověřují možnost jedné týdenní dávky.

Vedlejší účinky a tolerance carfilzomibu

Carfilzomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity (Siegel, 2010; Vij, 2012; Jagannath, 2010, 2012). Nejčastějším nežádoucím účinkem je hematologická toxicita, únava, nevolnost, průjem, dušnost a horečka. V randomizované studii fáze III ASPIRE (C/LEN/DEX vs. LEN/DEX) byly s použitím carfilzomibu spojeny tyto specifické nehematologické vedlejší účinky: průjem (42,3 % vs. 33,7 %), únava (32,9 % vs. 30,6 %) a kašel (28,8 % vs. 17,2 %). K srdečnímu selhání došlo u 6,4 % nemocných. Výskyt významné periferní neuropatie – stupně ≥ 3 byl nízký (2,6 %) (Stewart, 2014).

Většina nežádoucích účinků carfilzomibu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušáním podávání, případně úpravou dávky léku. Upřesňuje se vliv carfilzomibu na srdeční funkce, zvláště u nemocných s preexistujícím postižením srdce. Do vydání guidelines však není k dispozici žádná závazná analýza (Wang, 2013).

Optimální dávka carfilzomibu není stanovena. Dle SPC léku registrovaného v USA se carfilzomib podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván v dávce 20 mg/m² i. v. V případě tolerance léku se od druhého cyklu dávka zvyšuje na 27 mg/m². Léčba pokračuje do progresu onemocnění. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 20 mg/m² a 15 mg/m².

Ke snížení rizika rozvoje renální insuficience a syndromu nádorového rozpadu při podávání carfilzomibu je doporučena dostatečná hydratace – pitným režimem a podáním 250–500 ml fyziologického roztoku i. v. před a podle potřeby po aplikaci carfilzomibu. Před aplikací carfilzomibu je ke snížení rizika systémové reakce po infuzi doporučeno podat premedikaci dexametazonem

4 mg p.o. nebo i. v., pokud není dexametazon součástí kombinovaného chemoterapeutického režimu. Je doporučena profylaxe herpetických infekcí (acyklovir) (Kyprolis® SPC, 2012).

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU CARFILZOMIBEM

- **Carfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem. Doposud není registrován v EU a jeho indikaci v době do registrace je progredující refrakterní onemocnění po vyčerpání dostupné léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Carfilzomib nemá být používán v monoterapii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib), ale nejméně s dexametazonem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV). Nejúčinnější kombinací v relapsu onemocnění s prokázaným přínosem je kombinace s dexametazonem a lenalidomidem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Carfilzomib se podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván v dávce 20 mg/m² i. v. V případě tolerance léku se od druhého cyklu dávka zvyšuje na 27 mg/m². Léčba pokračuje do progresu onemocnění dle SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (acyklovir) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Použití carfilzomibu nezpůsobuje ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Carfilzomib je možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

LITERATURA

1. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Phase II study of carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal insufficiency. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl 15s): Abstr: 8128.
2. Bensinger W, Wang M, Orłowski RZ, et al. Dose-escalation study of carfilzomib (CFZ) plus lenalidomide (LEN) plus low-dose dexamethasone (Dex) (CRd) in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM). *J Clin Oncol* 2010; 28(15): 8029.
3. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007; 67(13): 6383–6391.
4. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. Carfilzomib versus best supportive care for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS): A randomized, open-label, phase 3 study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2014.
5. Jagannath S, Vij R, Kaufman JL, et al. Long-term treatment and tolerability of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (CFZ) in pa-

- tients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM) ASH Annual Meeting Abstracts. 2010; 116(21): Abstr: 1953.
6. Jagannath S, Vij R, Martin TM, et al. Carfilzomib is associated with a low rate of typically mild to moderate, non-dose limiting treatment-emergent peripheral neuropathy. European Hematological Association Annual Meeting. 2012; Abstr: 0857.
 7. Jagannath S, Vij R, Stewart K, et al. Final results of PX-171-003-A0, part 1 of an open-label, single-arm, phase II study of carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) J Clin Oncol 2009; 27(Suppl 15s): Abstr 8504.
 8. Jakubowiak AJ, Siegel DS, Singhal S, et al. Unfavorable cytogenetic characteristics do not adversely impact response rates in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma treated with single-agent carfilzomib on the 003 (A1) study. ASH Annual Meeting Abstracts 2011; 118(21): Abstr: 1875.
 9. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood 2007; 110(9): 3281-3290.
 10. Lonial S, Boise LH. Current advances in novel proteasome inhibitor - based approaches to the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Oncology 2011; 25(2).
 11. Ludwig H, Masszi T, Petrucci M, et al. Carfilzomib (K) vs low-dose corticosteroids and optional cyclophosphamide (Cy) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Results from a phase 3 study (FOCUS). ESMO Meeting Abstracts. 2014.
 12. Onyx Pharmaceuticals, Inc. Kyprolis® (carfilzomib) prescribing information. South San Francisco, CA, USA; Onyx Pharmaceuticals, Inc. 2012.
 13. Siegel DS, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. Haematologica 2013 Nov; 98(11): 1753-61.
 14. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. Results of PX-171-003-A1, an open-label, single-arm, phase 2 (Ph2) study of carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM). ASH Annual Meeting Abstracts 2010; 116: Abstract 985.
 15. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: interim results from ASPIRE, a randomized, open-label, multicenter phase 3 study. ASH Annual Meeting Abstracts 2014.
 16. Suzuki E, Demo S, Arastu-Kapur S, et al. Bortezomib resistant cell lines have increased proteasome levels but remain sensitive to carfilzomib. Blood 2009; 114: Abstr. 2852.
 17. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2012; Jun 14; 119 (24): 5661-70.
 18. Wang L, Siegel DS, Jakubowiak AJ, et al. The speed of response to single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: An exploratory analysis of results from 2 multicenter phase 2 clinical trials. ASH Annual Meeting Abstracts. 2011; 118 (21): Abstr: 3969.
 19. Wang M, Cheng J. Overview and Management of Cardiac and Pulmonary Adverse Events in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Treated With Single-Agent Carfilzomib. Oncology (Williston Park). 2013 Dec 1; 27(12 Suppl 3). pii: 189776. Review.

Tab. 3 Některé klinické studie s použitím carfilzomibu u pacientů s RRMM.

Studie	n	Počet linií předchozí léčby (použitý lék)	Dávkování	ORR
PX-171-003-A0 – fáze II carfilzomib v monoterapii (Jagannath, 2009)	39	medián 5 (bortezomib, IMiDs)	C (20 mg/27 mg/m ²)	13 %
PX-171-003-A1 – fáze II carfilzomib v monoterapii (Siegel, 2010)	257	medián 5 (bortezomib, IMiDs)	C (20 mg/27 mg/m ²)	24 %
PX-171-004 – fáze II carfilzomib v monoterapii (Vij, 2012)	59	1-3 (bez bortezomibu)	C (20 mg/27 mg/m ²)	42 %
	70	medián 2 (bez bortezomibu)	C (20 mg/27 mg/m ²)	52 %
	35	medián 2 (bortezomib)	C (20 mg/27 mg/m ²)	18 %
PX-171-006 – fáze Ib C/Len/DEX (Bensinger, 2010)	48	1-3	C (20 mg/27 mg/m ²) LEN (25 mg) DEX (40 mg)	75 %
PX-171-009 – fáze III ASPIRE C/Len/DEX vs. Len/DEX (Stewart, 2014)	792	1-3	C (20 mg/27 mg/m ²) LEN (25 mg) DEX (40 mg) nebo LEN (25 mg) DEX (40 mg)	87 % C/Len/DEX 67 % Len/DEX
PX-171-011 – fáze III FOCUS carfilzomib vs. BSC (Hájek, 2014)	315	medián 5	C (20 mg/27 mg/m ²) nebo prednizon (30 mg) DEX (6 mg) (cyklofosfamid 50 mg)	19 % C 11 % BSC

Zkratky: BSC – nejlepší podpůrná léčba, C-carfilzomib, DEX – dexametazon, IMiDs – imunomodulační látky, LEN – lenalidomid

Klub pacientů mnohočetný myelom

Klub pacientů byl založen jako nestátní nezisková organizace v březnu roku 2007. Jeho posláním je nabízet kvalitní a plnohodnotné informace nemocným s mnohočetným myelomem a jejich blízkým, zprostředkovávat setkání nemocných s odborníky z různých oborů a pomáhat jim tak orientovat se v tíživé životní situaci.

Cíle Klubu pacientů MM:

- a) sdružit nemocné s diagnózou „mnohočetný myelom“;
- b) zajistit nemocným s myelomem dostupnost informací o onemocnění samotném, o možnostech léčby a následné péče i o dalších otázkách, se kterými se setkávají;
- c) vytvořit komunikační prostředek pro sdílení zkušeností mezi nemocnými;
- d) zviditelnit podstatu onemocnění „mnohočetný myelom“;
- e) aktivně se účastnit jednání se státními orgány, orgány samosprávy, zdravotními pojišťovkami, právníky a fyzickými osobami.

Stěžejní aktivity Klubu pacientů mnohočetný myelom:

Info odpoledne:

Klubová setkání jsou pořádána ve všech regionálních Klubech dvakrát za rok (Brno, Praha, Hradec Králové, Plzeň a Olomouc) jako krátké odpolední vzdělávací semináře kombinované se společenským programem. Členové Klubu se mají možnost setkat s odborníky z různých oborů a mají možnost s nimi diskutovat o svých problémech, klást jim dotazy, ale také získávat informace z osobních zkušeností ostatních pacientů.

Bulletin:

Klubový časopis pomáhá zajišťovat kontinuální informovanost našich členů. Časopis čtou nejen členové, ale je přijímán velkým počtem pacientů s myelomem, jejich blízkých a dokonce i některých zdravotníků. Vychází v nákladu 1000 kusů a své čtenáře si našel i mezi slovenskými pacienty. V tištěné podobě je k dispozici v ambulancích všech specializovaných léčebných center, v elektronické podobě jsou volně dostupné některé z článků, členům Klubu potom celý časopis.

Projekty:

Projekt „Jóga a mnohočetný myelom“ byl zahájen v roce 2011 s cílem nabídnout vhodnou formu pohybu pro pacienty s mnohočetným myelomem. Od roku 2012 pravidelně jednou týdně cvičí skupina pacientů v Brně a v Hradci Králové. V roce 2014 bylo zahájeno pravidelné cvičení i v Praze. Dle účastníků jim cvičení pomáhá zlepšit rozsah pohybu, naučili se relaxovat, praktikují dechová cvičení a daří se jim lépe zvládat stresové situace.

Projekt „Musí myelom bolet“ byl zahájen v roce 2013, jeho hlavním cílem je propojit somatické a psychické vnímání bolesti způsobené mnohočetným myelomem jak pacientům tak jejich blízkým. V současné době je k dispozici publikace s názvem Bolest a mnohočetný myelom.

Kontakty:

Klub pacientů mnohočetný myelom, Kamenice 5, 625 00 Brno
tel: +420 603 310 523, e-mail: koordinatorka@mnohocetnymyelom.cz
web: www.mnohocetnymyelom.cz



Česká myelomová skupina, nadační fond (CMG NF)

Základní cíle nadačního fondu:

- Podpora výzkumu v oblasti mnohočetného myelomu – preklinického i klinického
- Vytváření podmínek pro spolupráci výzkumníků a lékařů České republiky v oblasti mnohočetného myelomu
- Vytváření podmínek pro profesionální poskytování informací nemocným a jejich blízkým
- Zkvalitnění péče o nemocné se zhoubnými hematologickými chorobami.
- Získávání finančních prostředků z darů a výtěžků dobročinných akcí.

Informační servis

- Brožury (ucelené informace o jednotlivých diagnózách, léčebných postupech, ...)
- Poučení kvalifikovaným personálem (osobní rozhovory s nemocným, rodinou)
- Zajištění odborné konzultace (psycholog, ortoped,...)
- Horká linka +420 532 233 551 nebo e-mail: cmg@myeloma.cz (v případě, že potřebujete získat další přesné informace o mnohočetném myelomu nebo chcete konzultovat léčebné možnosti či jiné související problém)
- Informace o nejnovějších léčebných metodách s možností zapojení do klinických studií
- Semináře a Informační dny pro nemocné a jejich rodiny

www.myeloma.cz

- Snadný přístup k informacím a praktickým radám, týkajících se léčby mnohočetného myelomu
- CMG
- CMG Nadační fond
- RMG registr
- Mnohočetný myelom
- Studie/výzkum
- Aktivity & události
- Informace pro nemocné
- Informace pro sponzory
- Tiskové zprávy

Kontakt:

Česká myelomová skupina, nadační fond

Kamenice 753/5, 625 00 Brno

IČ: 262 66 148

Tel: 532 233 551, Fax: 532 233 413, e-mail: cmg@myeloma.cz

Můžete nás podpořit: č.ú. 27-8677640217/0100



11. Hematologie a transfuzní lékařství **prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc. (ed.)**

Repetitorium s názvem Hematologie a transfuzní lékařství vychází v edici Lékařské repetitorium nakladatelství Triton jako 11. svazek. Editorem této knižní řady Lékařské repetitorium je prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA (editor www.medicabaze.cz), a MUDr. Stanislav Juhaňák (koordinátor).

Repetitorium Hematologie a transfuzní lékařství sepsalo 40 špičkových odborníků z celé České republiky, editorem a spoluautorem je prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc., recenzentem prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc. Ve 103 heslech zde tito odborníci předkládají lékařům různých odborností a také studentům medicíny stručný přehled moderní problematiky hematologie a transfuzního lékařství. Cílem knihy je poskytnout rychlou orientaci v diagnostice, diferenciální diagnostice a léčbě širokého spektra hematologických chorob. Součástí Repetitoria je informace o koncepci transfuzní služby, o transfuzních přípravcích a krevních derivátech. Řada hesel je doplněna přehlednými tabulkami, schémata a obrázky. Hesla jsou psána na úrovni znalosti hematologie a transfuzního lékařství v roce 2013.

612 str., váz., 999 Kč, 2014,