

Úspěšná léčba relapsu Waldenströmovy makroglobulinemie inhibitory proteazomu (bortezomibem a následně ixazomibem) v kombinaci s rituximabem a dexametazonem. Popis případu a přehled přínosu inhibitorů proteazomu pro Waldenströmovu makroglobulinemii

Successful treatment of relapsed Waldenström's macroglobulinemia with proteasome inhibitors

(bortezomib and subsequently ixazomib) in combination with rituximab and dexamethasone. A case report and review of the of proteasome inhibitors in Waldenström's macroglobulinemia

Adam Z.¹, Krejčí M.¹, Pour L.¹, Weinbergerová B.¹, Sandecká V.¹, Štok M.¹, Boichuk I.¹, Řehák Z.², Keřkovský M.³, Koukalová R.², Zdražilová-Dubská L.^{4,5}, Čechová B.³, Král Z.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

³ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

⁴ Ústav laboratorní medicíny LF MU a FN Brno

⁵ Katedra laboratorních metod a CREATIC, LF MU Brno

Souhrn

Východiska: Waldenströmová makroglobulinemie (WM) je velmi vzácné onemocnění s incidencí desetkrát nižší, než má mnohočetný myelom. Incidence WM je také podstatně nižší než u hlavních jednotek ze skupiny CD20+ low-grade lymfomů, do níž WM morfologicky patří. Vzácnost WM je důvodem, proč registrační studie nových léků používaných pro mnohočetný myelom nebo častější CD20+ low-grade lymfomy nezahrnují WM. Informace o účinnosti inhibitorů proteazomu u WM lze čerpat z popisů případů, malých sérií pacientů a nečetných klinických studií fáze II. Cílem této práce je informovat o našich zkušenostech s léčbou WM bortezomibem a posléze ixazomibem a předložit přehled zahraničních publikací o přínosu léků ze skupiny inhibitorů proteazomu pro léčbu WM. **Případ:** Popisujeme pacienta, který po 8 letech asymptomatického průběhu WM měl v 74 letech první fulminantní progresi se závažnou pancytopenií. Pro léčbu 1. linie jsme použili dexametazon a rituximab a po zmírnění pancytopenie posléze bendamustin. Dosáhli jsme poklesu monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) ze 40 g/l až na hodnotu 6,9 g/l, tedy parciální remise (PR) s normálními hodnotami krevního obrazu. Po 29 měsících PR byl přijat opět s fulminantním relapsem WM provázeným závažnou pancytopenií. Rituximab a dexametazon byly páteří léčby, k nim jsme přidali bortezomib pro jeho podstatně menší myelosupresi ve srovnání s alkylačními cytostatiky. Léčba trojkombinací bortezomib, rituximab a dexametazon byla účinná, ale po pěti cyklech bylo nutné ukončit podávání bortezomibu pro závažné projevy neurotoxicity. Od sedmého cyklu byla zahájena léčba ixazomibem. Pacient absolvoval dalších sedm cyklů (měsíců) léčby ve složení ixazomib, rituximab a dexametazon, celkem tedy 14 cyklů léčby. **Výsledky:** M-IgM poklesl z 30 g/l při zahájení léčby na 4,0 g/l při ukončení léčby a dále klesl až na hodnotu 2,8 g/l v 8. měsíci po ukončení léčby. Bylo dosaženo hlubšího poklesu koncentrace M-IgM než po léčbě 1. linie a pacient nyní splňuje kritéria velmi dobré parciální remise. **Závěr:** Dle popsané zkušenosti a uvedeného přehledu publikací hodnotících inhibitory proteazomu u WM vyniká kombinace ixazomibu s rituximabem a dexametazonem velmi dobrou tolerancí a vysokou účinností, blíží se účinnosti kombinace rituximabu s bendamustinem. Své místo má tato kombinace zejména u pacientů s WM a cytopenií.

Klíčová slova

Waldenströmová makroglobulinemie – bortezomib – ixazomib

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz,
krejci.marta@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2024
Přijato/Accepted: 16. 10. 2024

doi: 10.48095/ccko2024451

Summary

Background: Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a very rare disease with an incidence 10 times lower than that of multiple myeloma. The incidence of WM is also significantly lower than that of the other CD20+ low-grade lymphomas. The rarity of WM is the reason why registration studies of new drugs used for multiple myeloma or the more common CD20+ low-grade lymphomas do not cover WM. Data on the efficacy of proteasome inhibitors in WM can be drawn from case descriptions, small series of patients and a few phase II clinical trials. The aim of this case report and review is to inform about our experience with the treatment of WM with bortezomib and then ixazomib and to present an overview of publications on proteasome inhibitors in WM. **Case:** We describe a patient who, after 8 years of asymptomatic course of WM, had the first fulminant progression with severe pancytopenia at the age of 74 years. For the first-line treatment, he was treated with dexamethasone and rituximab, and after alleviation of pancytopenia, with bendamustine. Monoclonal immunoglobulin IgM (M-IgM) dropped from 40 g/L to the level as low as 6.9 g/L, which meant partial remission (PR) accompanied with normal blood count values. After 29 months of PR, the patient experienced a fulminant relapse of WM, accompanied by severe pancytopenia. Rituximab and dexamethasone were the backbone of treatment with addition of bortezomib for its significantly lower myelosuppression compared to alkylating agents. Treatment with the triple combination of bortezomib, rituximab, and dexamethasone was effective, however, after five cycles, bortezomib had to be discontinued for severe neurotoxicity. The sixth cycle contained rituximab and dexamethasone, and from the seventh cycle, ixazomib was started. The patient underwent seven cycles (months) of treatment consisting of ixazomib, rituximab and dexamethasone (14 cycles of treatment in total). **Results:** M-IgM decreased from 30 g/L at the beginning of the treatment to 4.0 g/L at the end of treatment and further decreased to a value of 2.8 g/L at the eighth month after the end of the treatment. A deeper decrease in M-IgM than after first-line treatment was achieved and the patient now meets the criteria for a very good partial remission. **Conclusion:** According to the described experience and according to the review of publications evaluating proteasome inhibitors in WM, the combination of ixazomib with rituximab and dexamethasone excels with very good tolerance and high efficacy, approaching the efficacy of the combination of rituximab with bendamustine. This combination has its place particularly in patients with WM and cytopenia.

Key words

Waldenström's macroglobulinemia – bortezomib – ixazomib

Úvod

Waldenströмова makroglobulinemie (WM) je definována morfologickou přítomností lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni (příp. i extramedulárně) a průkazem monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM). Bývají zvýšené volné lehké řetězce imunoglobulinů (free light chain – FLC). Léčba je indikována až při evidentních symptomech nemoci: cytopenie (nejčastěji anemie), hepatomegalie, splenomega-

lie, lymfadenopatie, systémová zánětlivá reakce neboli B-symptomy. Léčba je indikována také při poškození způsobeném M-IgM (hyperviskozita, periferní neuropatie, kryoglobulinemie). M-IgM může mít také charakter chladového aglutininu. Velmi obtížně diagnostikovatelné je poškození orgánů depozity FLC a/nebo M-IgM [1,2]. Většina pacientů (více než 90 %) má mutaci genu *MYD88*, mutace genu *CXCR4* je přítomna u 30–40 % případů [3,4].

Incidence WM byla v roce 2012 v USA 0,41 na 100 000 obyvatel u bělošské populace, u černochoů je WM méně častá. Incidence se zvyšuje s věkem (od 0,03 na 100 000 u osob < 50 let po 2,85 na 100 000 u osob ≥ 80 let) [5]. Nejnovější epidemiologická studie z USA, zveřejněná v roce 2023, stanovila incidenci WM u bělošské populace na 0,74 na 100 000 [6]. Informaci o celkovém přežití (overall survival – OS) poskytuje analýza dat z registru v USA (tab. 1). Tato velká

Tab. 1. Přežití pacientů v závislosti na věku, v němž byla stanovena diagnóza a zahájena léčba [7]. V podskupině se stanovením diagnózy v letech 1991–2000 byl medián OS 6 let a v podskupině se stanovením diagnózy v letech 2001–2010 byl medián OS 8,2 let.

Statistické charakteristiky souboru 5 784 pacientů s WM diagnostikovaných v letech 1991–2010	Věková kategorie pacientů při stanovení diagnózy (roky)				
	20–49	50–59	60–69	70–79	80+
medián OS pacientů, u nichž byla dg WM stanovena v letech 1991–2000; medián sledování 13 let	nedosažen (při mediánu sledování 13 let)	12	7	5	3
medián celkového přežití pacientů, u nichž byla dg WM stanovena v letech 2001–2010; medián sledování 5 let	nedosažen (při mediánu sledování 5 let)	13	10	6	4
počet úmrtí na WM v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	6 %	6 %	10 %	11 %	16 %
počet úmrtí z jiné příčiny než MW v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	11 %	13 %	17 %	33 %	48 %

OS – celkové přežití, WM – Waldenströмова makroglobulinemie

analýza však nerozlišuje symptomatickou a asymptomatickou formu WM [7].

V současnosti (rok 2024) se za optimální iniciační léčbu považuje kombinace rituximabu s bendamustinem, viz doporučení České myelomové skupiny pro léčbu WM [8].

Následky nízké incidence WM

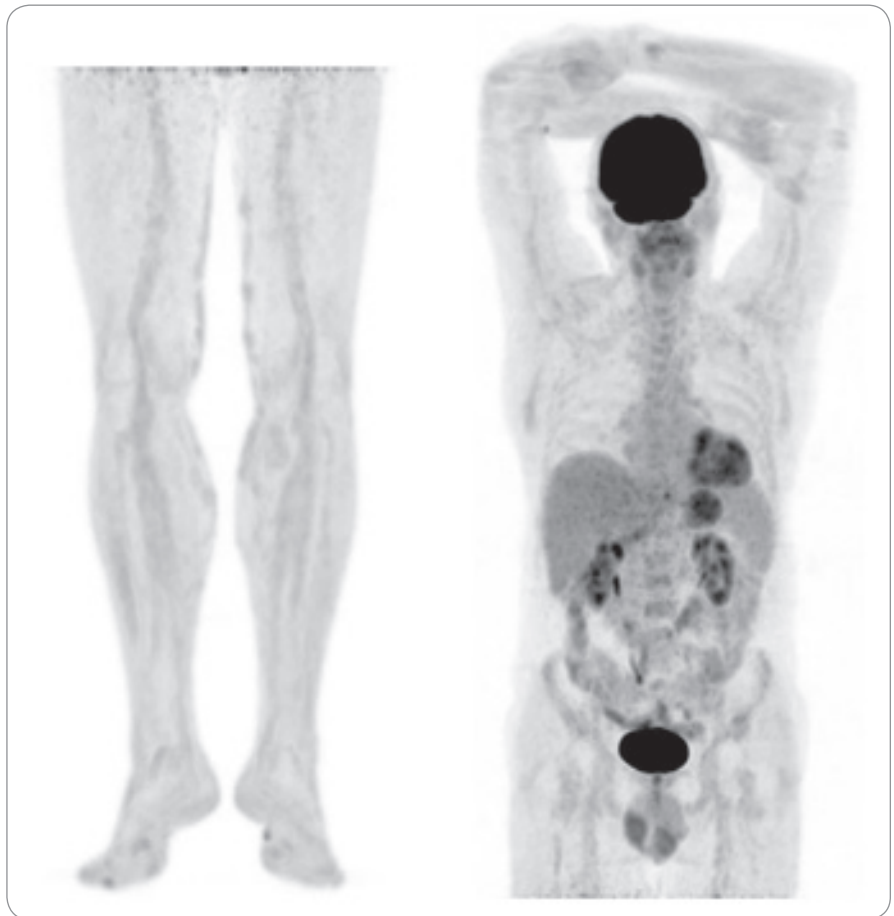
WM patří do skupiny chorob nazvaných low-grade CD20+ lymfomy neboli též níže agresivní CD20+ lymfoproliferace, podobně jako chronická B-lymfocytární leukemie a folikulární lymfom, ale WM je oproti nim podstatně vzácnější! Registrační studie nových léčiv WM opomíjejí, a tak lze na WM pohlížet jako na vzácné onemocnění, o které nemají farmaceutické firmy zájem. Pro tyto choroby je používán anglický termín orphan disease neboli choroba-sirotek. Pacienti s WM mohou mít právem pocit, že jsou diskriminováni, když potenciálně účinné léky jsou testovány, registrovány a hrazeny jen pro pacienty s chorobami s vyšší incidencí ze stejné skupiny chorob, ale ne pro WM.

Popisovaný pacient podepsal standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarácí, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny.

Popis případu

Osmiletý asymptomatický průběh WM s hodnotami celkové bílkoviny oscilujícími kolem 100 g/l

U muže, narozeného v roce 1946, byla v březnu 2012 zjištěna vysoká hodnota sedimentace erytrocytů (FW). Hledání příčiny vedlo k detekci M-IgM v koncentraci 34 g/l. V dubnu 2012 v naší ambulanci měl normální hodnoty krevního obrazu (leukocyty $4,9 \times 10^9/l$, trombocyty $225 \times 10^9/l$, hemoglobin 121 g/l). V souvislosti s přítomností M-IgM byla hodnota celkové bílkoviny 103 g/l. Oční pozadí bylo bez projevů hyperviskozity. Při prvním vyšetření byla hodnota beta-2-mikroglobulinu 4,12 mg/l a v průběhu několika dalších kontrol zůstala vyšší, ale v letech 2014–2019 oscillovala v rozmezí 2,6–3,3 mg/l. Vstupní hodnota laktátdehydrogenázy (LD) byla 2,53 (norma 2,25–3,75) $\mu\text{kat/l}$ a od roku 2012 do roku 2019 zůstávala v normě.



Obr. 1. FDG-PET/CT zobrazení z 29. 4. 2015 (MOÚ). Aplikováno připravené množství ^{18}F -fludeoxyglukózy (FDG) i.v., po 60 minutách snímání emisních skenů vč. low dose CT (LD-CT) ke korekci atenuace (podána kontrastní látka p.o.). PET/CT snímáno v rozsahu „total body“. Nález z LD-CT obrazu: Bez nálezu osteolytických defektů, patrně jen degenerativní změny. V podkoží třísel ovoidní lymfatické uzliny velikosti 16 mm v příčném řezu v delší ose (měřeno vpravo). Podkožní žilní varixy dolních končetin. Místa arterioskleróza. PET: Distribuce glukózy je ve výše uvedeném rozsahu fyziologická, vč. CT popisovaných tříselných lymfatických uzlin, kde nízká maximální standardizovaná hodnota vychytávání (SUV_{max}) do 1,4, patologické kumulace nenacházíme. Závěr: LD-CT/PET trupu, hlavy a končetin bez průkazu patologických kumulací glukózy.

V odebraném válečku kostní dřeně byla popsána intersticiální a částečně i nodulární infiltrace menšími CD20+ lymfocyty s příměsí buněk lymfoplazmocytoidních i plazmatických. V oblastech infiltrátů byly časté mastocyty. Infiltrace postihovala 50–60 % vyšetřeného materiálu. Histologický obraz odpovídal diagnóze lymfoplazmocytárního lymfomu, stejně jako cytologické a flow-cytometrické hodnocení kostní dřeně. I přes tyto výrazné laboratorní nálezy zůstala nemoc stabilní a asymptomatická po dobu 8 let. Poslední kontrola, kdy nemoc zůstávala bez symptomů, proběhla v listopadu 2019 (tab. 2). První FDG-PET/CT

bylo provedeno v roce 2012, bez průkazu ložisek s hyperakumulací fluoro-deoxyglukózy (FDG) a bez patrné lymfadenopatie anebo hepatosplenomegalie. Poslední FDG-PET/CT z roku 2015 bylo opět bez zjevného patologického nálezu (obr. 1).

Léčba první ataky nemoci

Počátkem roku 2020 se zdravotní stav pacienta zhoršil. Obavy z covidové infekce a dojmy ze všech událostí jara roku 2020, kdy vrcholila první vlna covidové pandemie a emoce s ní související, způsobily, že náš pacient nepřijel v termínu kontroly. Až progresivně se zhoršující

Tab. 2. Vývoj laboratorních parametrů, které jsou úzce spjaté s aktivitou Waldenströmovy makroglobulinemie v období 2012–2024. Uvedené fyziologické rozpětí koncentrací beta-2-mikroglobulinu a FLC platí jen pro fyziologické renální funkce, při renální insuficienci dochází k vzestupu těchto hodnot.

	Hb (135– –175 g/l)	M-IgM (g/l)	IgM celkový (0,4– –2,3 g/l)	CB/Alb g/l (64–83)/ (35–52)	Beta2 mikro (0,61– –2,37 mg/l)	FLC kappa (3,3–19,4) mg/l	FLC lambda (5,7–26,3) mg/l	Poznámky
19. 4. 2012	121	33	N	103/42	4,2	N	n	
12. 3. 2013	123	32	N	101/45	4,5	N	N	
27. 3. 2014	133	30	N	95/42	3,3	262	7	
7. 4. 2015	136	39	N	107/40	3	N	N	
29. 3. 2016	143	30	47	103/45	2,8	126	13	
30. 3. 2017	143	17	35	87/44	3,1	127	9	
24. 4. 2018	143	16	30	94/49	2,6	51	8	
26. 3. 2019	148	22	35	92/48	2,7	65	10	
21. 11. 2019	140	18	31	88/43	2,7	106	14	

Zahájení léčby pro progresi z asymptomatické formy v dubnu 2020

25. 4. 2020	81	32	42	91/30	5,1	379	23	
5. 5. 2020	107 g/l	40,2	N	107/32	5,6	389	15	následná plazmaferéza
8. 12. 2020	136	10	16	75/46	2,6	153	5	
6. 4. 2021	143	9,6	16	77/48	2,6	111	4	
29. 3. 2022	152	6,9	15	81/49	2,9	N	N	maximální léčebná odpověď PR
23. 6. 2022	146	8,2	15	81/51	3,19	73	6	
23. 8. 2022	131	14	24	83/43	N	161	8,3	

Zahájení léčby pro fulminantní relaps s cytopenií v září 2022

27. 9. 2022	67	21	41	85/37	5,8	310	11	rixa, dexta, bortezomib
11. 10. 2024	86	30	59	95/36	7,7	333	9,4	následná plazmaferéza
19. 2. 2023	124	16	34	77/43	4,6	227	2	
16. 3. 2023	129	6,6	18	74/48	3,5	190	2,4	7. cyklus léčby, ale první s ixazomibem
13. 4. 2023	135	6,4	18	74/43	3,5	190	2	
5. 10. 2023	137	4,4	10	67/48	2,8	88	2	14. cyklus léčby, 8. cyklus rixa, ixazomib, dexta
14. 12. 2023	141	4,0	8,7	72/47	2,9	95	2,5	po ukončení léčby
6. 6. 2024	148	2,8	8,2	71/48	3	82	2	8. měsíc po ukončení léčby
1. 8. 2024	148	2,9	5,86	71/47	3,2	94	3,1	10. měsíc po ukončení léčby VGPR
3. 10. 2024	155	2,4	5	71/49	3,18	77	2,8	12. měsíc po ukončení léčby

Alb – albumin, beta2 mikro – beta-2-mikroglobulin, CB – celková bílkovina, dexta – dexametazon, FLC – volné lehké řetězce, N – nevyšetřeno, PR – parciální remise, rixa – rituximab, VGPR – velmi dobrá parciální remise,

slabost a dušnost vedly rodinu k rozhodnutí nechat pacienta odvézt rychlou záchrannou službou na Interní oddělení

Vsetínské nemocnice. Zde zjistili pancytopenii s hemoglobinem 54g/l. Pacienta k nám přeložili 15. dubna 2020 s těžkou

koagulopatií, na které se také podílel warfarin užívaný pro fibrilaci síní. Hodnota leukocytů byla $1,8 \times 10^9/l$, neutro-

filů $0,52 \times 10^9/l$, trombocytů $79 \times 10^9/l$ (tab. 2).

Léčbu fulminantní progresi s pancytopenií jsme zahájili infuzemi rituximabu v týdenních intervalech a podáváním dexametazonu. Hodnoty krevního obrazu se sice zlepšily, ale pro M-IgM flare efekt byla nutná plazmaferéza.

Následovala léčba kombinací rituximabu, bendamustinu a dexametazonu. Rituximab byl podáván v klasické dávce $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ (celková dávka 800 mg). Bendamustin se u WM klasicky podává v dávce $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ v infuzi 1. a 15. den 28denního cyklu. Pro cytopenii jsme u našeho pacienta použili redukovanou dávku. Celková dávka bendamustinu byla v prvních dvou cyklech jen 50 mg , od 3. do 8. cyklu pak 100 mg , poslední aplikace léčby proběhla v prosinci roku 2020. Pokles z nejvyšší hodnoty M-IgM $40 \text{ g}/l$ při zahájení léčby na nejnižší dosaženou hodnotu po léčbě $6,9 \text{ g}/l$ hodnotíme jako parciální remisi.

První remise trvala 29 měsíců

V průběhu roku 2021 byl pacient bez nově vzniklých zdravotních problémů. V létě roku 2022 jeho manželka vážně ochotřela, ve Vsetínské nemocnici jí chirurgové diagnostikovali a řešili karcinom pankreatu. Tento stres mohl u našeho pacienta přispět k progresi WM diagnostikované v září 2022.

Léčba druhé ataky nemoci

V červnu 2022 měl nemocný ještě stabilní hodnoty, v srpnu byly sice drobné změny laboratorních hodnot, ale nesignalizovaly blížící se fulminantní relaps. V září roku 2022 byl hospitalizován pro závažnou cytopenii, hemoglobin $67 \text{ g}/l$, leukocyty $0,7 \times 10^9/l$ a neutrofilů $0,02 \times 10^9/l$ (tab. 2). Tak hluboká neutropenie při relapsu není běžná. Léčba druhé fulminantní ataky WM byla zahájena rituximabem a dexametazonem.

Situaci zkomplikovala covidová infekce, která se u pacienta rozvinula týden po jeho přijetí a zahájení léčby. Vyžadovala podávání remdesiviru po dobu 10 dní a infuze rekonvalescentní plazmy. Po potlačení infekce byla obnovena léčba rituximabem a dexametazonem při absolutním počtu neutrofilů $0,02 \times 10^9/l$, a počtu trombocytů $74 \times 10^9/l$.

Po dvou infuzích rituximabu a kortikoidů se zlepšil krevního obraz, a tak jsme 3. 10. 2022 začali léčbu trojkombinací. Místo bendamustinu jsme použili bortezomib pro menší myelosupresivní efekt. Rituximab byl podáván v prvních čtyřech cyklech 1. a 15. den 28denního cyklu, později pouze 1. den cyklu. Bortezomib v klasické dávce $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ spolu s dexametazonem byl aplikován 1., 8., 15. a 22. den 28denního cyklu. M-IgM flare efekt si opět vyžádal akutní plazmaferézu.

Stížnosti pacienta na neuropatii počátkem pátého cyklu byly důvodem pro snížení dávky bortezomibu. Laboratorní parametry po ukončení pátého cyklu se výrazně zlepšily, absolutní hodnota neutrofilů byla $2,4 \times 10^9/l$, tedy v normě. Zvýšila se hodnota trombocytů na $104 \times 10^9/l$ a koncentrace hemoglobinu na $124 \text{ g}/l$. Výrazně poklesla koncentrace monoklonálního i celkového imunoglobulinu typu IgM. Kombinace bortezomibu, rituximabu a dexametazonu dosáhla parciální remise bez projevů myelotoxicity, ale s projevy neuropatie. Proto jsme požádali o schválení léčby ixazomibem. Neuropatické bolesti byly důvodem vynechání bortezomibu v šestém cyklu. Od sedmého cyklu jsme podávali léčbu: rituximab 1. den, dexametazon 20 mg a ixazomib 4 mg 1., 8. a 15. den 28denního cyklu. Neuropatie zvolna regredovala. Porucha spánku si vyžádala redukci dexametazonu na 4 mg . V říjnu roku 2023 byl podán poslední, 14. cyklus léčby inhibitory proteazomu a sedmý cyklus s ixazomibem. M-IgM poklesl z nejvyšší hodnoty $30 \text{ g}/l$ na počátku léčby na $4,0 \text{ g}/l$ těsně po ukončení léčby. Hodnota M-IgM se dále snižovala, v 6. a 8. měsíci po ukončení léčby dosahovala $2,8$ a $2,9 \text{ g}/l$. Léčebnou odpověď hodnotíme jako velmi dobrou parciální remisi (very good partial remission – VGPR) nemoci. FDG-PET/MR zobrazení 1. 6. 2023 bylo bez průkazu ložisek zvýšené akumulace FDG (obr. 2). Důvodem provedení PET/MR zobrazení byla vyšší hodnota LD. K datu 4. 10. 2024 (12 měsíců po ukončení léčby) je pacient ve VGPR – bez potíží, ve velmi dobré fyzické kondici. Dosažení VGPR je spojeno s velmi nízkou koncentrací polyklonálních imunoglobulinů,

ve 12. měsíci po ukončení léčby je koncentrace IgG snižena na $1,9$ (norma $7-16$) g/l , IgA $0,12$ (norma $0,7-4,0$) g/l . V případě závažnější infekce by měl tento pacient dostat substituční dávku imunoglobulinů.

Diskuze

Popsaný případ je zajímavý z těchto důvodů:

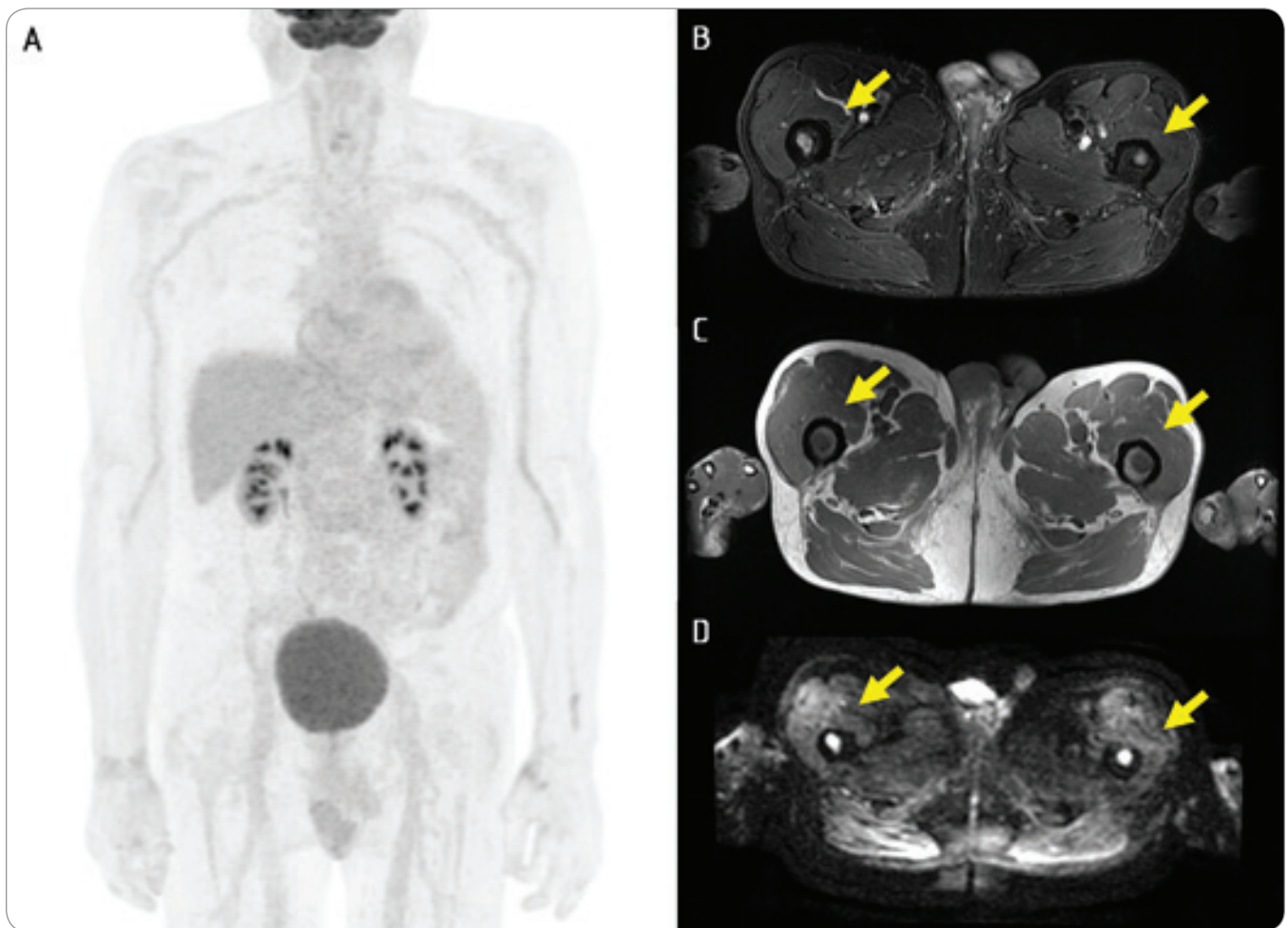
- dlouhá asymptomatická fáze při vysoké koncentraci M-IgM;
- fulminantní relapsy s těžkou neutropenií;
- výborný efekt léčby inhibitory proteazomu.

I při vysoké koncentraci M-IgM může asymptomatická forma WM mít dlouhé trvání

Hodnota celkové bílkoviny v průběhu 8 let oscilovala kolem hodnoty $100 \text{ g}/l$, M-IgM byl vstupně $33 \text{ g}/l$, ale koncentrace ostatních imunoglobulinů (IgG a IgA) byly v normě. Fyziologické hodnoty IgG a IgA, tedy nepřítomnost imunoparézy, jsou dle literatury prognosticky příznivé [9]. Analýza Mayo Clinic ukázala, že rychlost progresi monoklonální gamapatie neurčeného významu typu IgM do symptomatické formy WM přímo souvisí s body mass indexem (BMI) a patologickým poměrem FLC [10]. Nemocný měl BMI v normě a poměr FLC byl jen nepatrně odchýlený od normálního rozmezí. Prognosticky nepříznivá je nízká koncentrace hemoglobinu, trombocytů, albuminu, vysoká hodnota LD a hledá se význam molekulárních markerů [11,12]. Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-IPI) pro WM uvádí jako nepříznivé faktory vyšší věk (≤ 65 vs. $66-75$ vs. ≥ 76 let), beta-2-mikroglobulin $\geq 4 \text{ mg}/l$, albumin $< 35 \text{ g}/l$ a zvýšenou hodnotu LD 1,5krát nad horní hranici [13].

Naš pacient měl vstupně normální hodnotu albuminu i LD, BMI měl v normě a také hodnoty hemoglobinu a trombocytů měl v normě. Jedině beta-2-mikroglobulin při prvních kontrolách mírně přesahoval hranici $4 \text{ mg}/l$, ale v dalších letech (2014–2019) byl pod touto hranicí.

A tak vyjma vyššího věku a zpočátku mírně vyššího beta-2-mikroglobulinu



Obr. 2. Kontrolní ^{18}F -FDG-PET/MR vyšetření pacienta z 31. 5. 2023. Nález bez průkazu patologicky zvýšeného metabolismu v kostní dřeni, játrech, slezině či lymfatických uzlinách (A – 3D MIP). V MR sekvencích patrný nehomogenní T2-hyperintenzní (B) a T1-hypointenzní (C) signál okrskovitě v kostech pánve, zachycených částech humerů a femurů (označeno šipkami) s restrikcí difuze (D) – možná souvislost se základní diagnózou.

neměl žádný další rizikový faktor. Hodnoty involved (postiženého) FLC kappa byly u našeho pacienta jen v desítkách miligramů. V literatuře jsme našli tři práce prokazující nepříznivý prognostický význam výše poměru involved/non involved FLC pro pacienty s chronickou B-lymfocytární leukémií, z nich citujeme jen poslední [14]. U mnohočetného myelomu překročení poměru koncentrací FLC kappa/FLC lambda 100 nebo 0,01 znamená transformaci do symptomatického myelomu, a tedy indikaci k léčbě. Informace o prognostickém významu poměru FLC pro WM jsme v literatuře nenašli.

Velmi hluboká neutropenie jako projev fulminantní progresse

Případ je výjimečný fulminantní progresí z asymptomatické do symptomatické

formy. Hlavně druhá ataka (první relaps) nemoci byla spojená s hlubokou pancytopenií a neutropenií hraničící s agranulocytózou, počet leukocytů byl $0,7 \times 10^9/\text{l}$ a neutrofilů $0,02 \times 10^9/\text{l}$! I když pancytopenie je klasickým projevem progresse, s tak nízkými počty neutrofilů při progresi WM jsme se zatím nesečkali. Útlum krve tvorby (tedy i neutropenie) je většinou vysvětlován útlakem fyziologické hematopoézy expandující lymfoplazmocytní infiltrací kostní dřeni. Neutropenie může mít ale i imunitní etiologii. WM je asociována s různými autoimunitními jevy podstatně častěji než mnohočetný myelom [15]. Izolovaná neutropenie a agranulocytóza asociovaná s WM byla v literatuře opakovaně popsána jako projev imunitní etiologie, který po léčbě ustoupil [16,17]. Závažná neutropenie u pa-

cientů s WM byla také popsána v souvislosti s covidovou infekcí [18], což mohlo být příčinou i u našeho pacienta.

V některých případech byla agranulocytóza u WM pozorována v průběhu léčby, a v tom případě byla dávaná do souvislosti s podáváním léky. V popsaných případech neutropenie a agranulocytózy u pacientů s WM se osvědčila léčba imunomodulačními dávkami nitrožilních imunoglobulinů [19,20].

Přehled přínosu inhibitorů proteazomu pro pacienty s WM

Rituximab a glukokortikoidy by neměly nijak prohloubit neutropenii, ale jaký lék přidat jako třetí?

Bortezomib a ixazomib nejsou tak myelotoxické jako alkylační cytostatika, a proto jsou pro pacienty s WM a cyto-

Tab. 3. Kritéria léčebné odpovědi a délky přežití Waldenströmovy makroglobulinemie z roku 2006 [21], která na rozdíl od kritérií pro mnohočetný myelom nezohledňují volné lehké řetězce.

malá léčebná odpověď	pokles M-IgM o ≥ 25 %, ale o < 50 % proti hodnotě před léčbou
parciální léčebná odpověď	pokles M-IgM ≥ 50 %, ale o < 90 %
velmi dobrá parciální léčebná odpověď	poklesem M-IgM ≥ 90 % s trvajícím průkazem M-IgM v elektroforéze s imunofixací
kompletní léčebná odpověď	vymizení M-IgM a normální zobrazovací i morfologické nálezy v kostní dřeni
celková léčebná odpověď	malá léčebná odpověď a lepší
velká léčebná odpověď	parciální léčebná odpověď a lepší
přežití bez progresse	interval od zahájení léčby do známek progresse či do poslední kontroly bez progresse
celkové přežití	interval od zahájení léčby do poslední kontroly, či do smrti z jakéhokoliv důvodu

M-IgM – monoklonální IgM

pení velmi vhodným doplněním k rituximabu a dexametazonu. Díky vstřícnosti plátce zdravotní péče jsme naštěstí mohli uvedené léky použít. Proto považujeme za vhodné podělit se o naši zkušenost formou popisu případu a připojit i přehled účinnosti inhibitorů proteazomu u MW. Všechny v textu citované práce používají kritéria z roku 2006 [21], a tak je připomeneme v tab. 3. Poslední mezinárodní kritéria vyšla v roce 2023 [22].

Bortezomib

Bortezomib je účinným lékem pro mnohočetný myelom a pro některé lymfomy včetně WM. V monoterapii u pacientů s relabující WM dosáhl 25–27 % léčebných odpovědí [23–25]. Následovaly studie testující dvojkombinaci bortezomibu s rituximabem u dříve neléčených pacientů. V rámci klinického hodnocení fáze II bylo celkové četnosti léčebných odpovědí (overall response rate – ORR) dosaženo u 23 z 26 pacientů (88 %) a velké léčebné odpovědi u 65 % [26]. Dominujícím nežádoucím účinkem byla neurotoxicita. Té se snažili Zhang et al. předejít snížením dávky bortezomibu na 1,0 mg/m². Bortezomib podávali jen s dexametazonem, bez anti-CD20 protilátky. Bylo dosaženo 80% ORR. Při mediánu sledování 36 měsíců bylo 60 % léčených bez progresse [27].

Kombinace bortezomibu, rituximabu a dexametazonu, příp. cyklofosfamidu
Nejvíce pozornosti je věnováno kombinaci bortezomibu, rituximabu a dexa-

metazonu. U 23 dříve neléčených pacientů bylo touto kombinací dosaženo ORR u 96 % pacientů a kritéria velké léčebné odpovědi naplňovalo 83 % pacientů. Léčebná odpověď nastupovala rychle, medián intervalu do dosažení léčebné odpovědi byl 1,4 měsíce. Pětileté PFS dosáhlo 57 % léčených a 5leté OS bylo 95 % při mediánu sledování 8,5 let [28].

Ve větší studii s 59 dříve neléčenými pacienty, kteří dostávali bortezomib rituximab a dexametazon, bylo dosaženo ORR u 85 % léčených a velké léčebné odpovědi u 68 % léčených. Medián PFS byl 43 měsíců a 7leté OS bylo 66 % [29,30].

Nejvyššího počtu léčebných odpovědí u WM bylo dosaženo přidáním bortezomibu k standardnímu režimu cyklofosfamidu a rituximabu. S touto trojkombinací bylo dosaženo u dříve neléčených nemocných ORR u 98 % pacientů a velké léčebné odpovědi u 79 % pacientů. Tato studie potvrdila vysoký účinek kombinace bortezomibu, cyklofosfamidu a rituximabu – shodný s režimem fludarabin, cyklofosfamidu a rituximabu, ale s výrazně menší toxicitou [31]. Podobné výsledky byly popsány i v další studii, v rámci níž byli pacienti léčení trojkombinací bortezomib, cyklofosfamidu a rituximabu [32].

Srovnávací studie

Do října 2024 byla publikovány dvě srovnávací studie, jedna u dříve neléčených a druhá u dříve léčených pacientů s WM.

U dříve neléčených pacientů s WM proběhlo retrospektivní srovnání tří režimů:

- cyklofosamid, rituximab a dexametazon (CRD);
- bortezomib, rituximab a dexametazon (BRD);
- bendamustin a rituximab (Benda-R).

Z 87 pacientů, kteří byli léčení režimem BRD, dosáhlo 11 % kompletní remise (complete remission – CR), 24 % VGPR a 48 % parciální remise (partial response – PR). Medián PFS byl 5,8 roku. Někteří pacienti dostávali bortezomib 2× týdně, jiní 1× týdně, to však nemělo vliv na výsledek léčby [33].

Při srovnání s pacienty léčenými režimem CRD a Benda-R nebyl statisticky signifikantní rozdíl v počtu léčebných odpovědí a PFS. Režimy s bendamustinem anebo s bortezomibem dosahovaly léčebné odpovědi rychleji než režim s cyklofosfamidem. Z hlediska délky léčebné odpovědi na tom byli nejlépe pacienti léčení bendamustinem a rituximabem (medián PFS 5,8 roku), pacienti léčení bortezomibem, rituximabem a dexametazonem měli medián PFS jen nepatrně kratší, 5,5 roku, zatímco pacienti léčení cyklofosfamidem, rituximabem a dexametazonem měli medián PFS 4,8 roku. Rozdíl mezi prvními dvěma režimy nebyl statisticky významný [33]. Superioritu Benda-R potvrdili také další autoři [34].

Srovnávací studii u dříve léčených pacientů provedla mezinárodní skupina European Consortium for WM. Jedna

Tab. 4. Léčebný protokol s ixazomibem a výsledky u dříve neléčených nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií [53,54]. Žádný z 5 pacientů, kteří dosáhli VGPR, v průběhu sledování neprogredoval.

léčebný režim: IRD podávaný dříve neléčeným pacientům s WM, klinická studie fáze II (26 pacientů)

Cyklus 1 a 2

ixazomib 4 mg, 1., 8., a 15. den v 28denním cyklu,
dexametazon 20 mg 1., 8., 15. a 22. den v 28denním cyklu

Cyklus 3–6

k uvedené kombinaci ID přidán rituximab i. v. 375 mg/m², 1. den cyklu (IRD)

Udržovací léčba

po pauze 8 týdnů po cyklu 6 se zahajuje udržovací fáze léčby obsahující 6 cyklů IRD, podávaných v 8 týdenních intervalech celkem 6×

Celkem

12 cyklů ixazomibu a 10 dávek rituximabu

celkový počet léčebných odpovědí	96 %
malá léčebná odpověď	5 pacientů (19 %)
parciální remise	15 pacientů (58 %)
velmi dobrá parciální remise	5 pacientů (19 %)
medián bezpříznakového přežití při mediánu sledování 52 měsíců	40 měsíců

ID – ixazomib, dexametazon, IRD – ixazomib, rituximab, dexametazon, WM – Waldenströmova makroglobulinemie

skupina dostávala základní léčbu CRD a ta byla srovnávána s experimentální skupinou léčenou čtyřkombinací, k základu CRD byl přidán bortezomib v dávce 1,6 mg/m² podávaný 1., 8. a 15. den v 28denním cyklu. Celkem pacienti dostali šest cyklů. Do studie bylo zařazeno 202 pacientů, každé rameno zahrnovalo 101 nemocných. Ve skupině léčené čtyřkombinací s bortezomibem byla ORR 91 % a velké léčebné odpovědi dosáhlo 79 %. Ve skupině léčené základní trojkombinací byla ORR 86,7 % a velká léčebná odpověď 68,9 %. Medián PFS byl ve skupině se základní léčbou PFS 50,1 měsíce, zatímco ve skupině léčené čtyřkombinací s bortezomibem nebyl v době hodnocení ještě dosažen, což znamená, že bude delší [35].

Bortezomib u pacientů poškozených depozity FLC

Bortezomib se osvědčil také ve speciálních situacích WM, kdy poškození organismu je způsobeno depozity FLC nebo M-IgM anebo jejich kombinací [36–39]. Pozitivní je fakt, že mutace *CXCR4* nemá negativní vliv na účinnost léčby bortezomibem [40].

Skutečnost, že pacienti s WM mají často neuropatii, je činí senzitivnějšími vůči neurotoxické bortezomibu ve srovnání s pacienty s myelomem [41].

Karfilzomib

Karfilzomib je inhibitor druhé generace s ireverzibilní vazbou na struktury proteazomu, zatímco vazba bortezomibu i ixazomibu je reverzibilní. Tímto rozdílem se vysvětluje vyšší protinádorový účinek karfilzomibu ve srovnání s bortezomibem, ale také vyšší kardiiovaskulární toxicita. Ve srovnání s bortezomibem je zde minimální riziko neurotoxicity. In vitro byl účinek karfilzomibu u WM prokázán již před více než 10 lety [42,43].

Výsledky první prospektivní studie testující režim s karfilzomibem, rituximabem a dexametazonem byly zveřejněny v roce 2017 a jsou podobné obdobnému režimu s bortezomibem. Celkem 30 nemocných dostávalo karfilzomib v prvním cyklu v dávce 20 mg/m² a v cyklech 2–6 v dávce 36 mg/m² společně s nitrožilním dexametazonem v dávce 20 mg (CaRD). Léčba byla podávána 1., 2., 8., 9. den v rámci 21denního cyklu. Rituximab v dávce 375 mg/m² podávali 2. a 9. den cyklu. Po šesti cyklech následovala 8týdenní pauza a po ní udržovací léčba. Ta obsahovala karfilzomib a dexametazon podávané 1. a 2. den a rituximab podávaný 2. den cyklu. To vše se opakovalo po 8 týdnech, celkem 8×.

ORR byla 87,1 %. Bylo dosaženo 1× CR, 10× VGPR, 10× PR a 6× minimální odpověď (minimal response – MR). Při me-

diánu sledování 15,4 měsíce byli všichni pacienti naživu a 20 z nich (64,5 %) zůstalo bez známek progresu WM. Toxicita grade ≥ 2 zahrnovala asymptomatickou hyperlipasemii (41,9 %), reverzibilní neutropenii (12,9 %) a kardiomyopatii u jednoho pacienta (3,2 %) [44].

Nízké riziko závažné neurotoxicity neznamená, že by k ní při léčbě karfilzomibem nemohlo dojít, jak dokládá pozorování závažné neuropatie i při léčbě karfilzomibem [45].

V rámci retrospektivní studie (Chaudhry et al.) bylo léčeno šest dříve neléčených nemocných režimem CaRD. Celkem 80 % léčených mělo prokázanou mutaci *MYD88L265P*, ta však neměla negativní vliv na výsledek léčby. Velké léčebné odpovědi dosáhlo 67 % pacientů a u všech léčených vymizely klinické příznaky. Při mediánu sledování 34 měsíců žijí všichni pacienti a PFS bylo 66 %. [46]. Účinnost karfilzomibu potvrdilo i retrospektivní sledování [47].

Ixazomib

Výhodou ixazomibu je absence neurotoxicity a kardiiovaskulární toxicity. Snad jedině mírná gastrointestinální toxicita může dělat problém [48–50]. Ixazomib je používán pro léčbu mnohočetného myelomu [51,52].

Tab. 5. Protokol a výsledky klinické studie HOVON testující ixazomib u relabujících pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií [55].

Počet pacientů 59, medián věku 69 (46–91) let, medián předchozích linií léčby: 2 (1–7)	Cyklus 1 a 2 ixazomib 4 mg p. o. 1., 8. a 15. den v 28denních cyklech, dexametazon 20 mg p. o. nebo i. v. 1., 8., 15. a 22. den v 28denních cyklech Cyklus 3 rituximab (375 mg/m ²) i. v. 1. den cyklu ixazomib a dexametazon jako v předchozích cyklech Cyklus 4–8 rituximab 1 400 mg s. c. a ixazomib a dexametazon jako v předchozích cyklech Udržovací léčba po 8. cyklu pokud byla alespoň malá léčebná odpověď, pokračoval rituximab s.c. 1 400 mg 1× za 3 měsíce po 2 roky
---	--

	Hodnocení po 8 měsících	Hodnocení po 12 měsících
celková léčebná odpověď	42 pacientů z 59 (71 %)	50 pacientů z 59 (85 %)
malá léčebná odpověď	12 pacientů (20 %)	14 pacientů (24 %)
parciální remise	22 pacientů (37 %)	27 pacientů (46 %)
velmi dobrá parciální remise	8 pacientů (14 %)	
	9 pacientů 15 (%)	
bezpříznakové přežití	56 % při mediánu sledování 24 měsíců	
celkové přežití	88 % při mediánu sledování 24 (7,4–54,3) měsíců	

Výsledky u dříve neléčených pacientů s WM

K dispozici je jen jedna studie fáze II testující kombinaci ixazomibu, rituximabu a dexametazonu (IRD) v souboru 26 dříve neléčených pacientů s WM. Tato léčba dosáhla celkové léčebné odpovědi u 96 % pacientů. Celkem 5 pacientů (19 %) dosáhlo VGPR, 15 pacientů (58 %) PR, 5 (19 %) pacientů jen MR. Velké léčebné odpovědi bylo dosaženo u 77 % léčených. Medián PFS byl 40 měsíců. Medián intervalu do dosažení léčebné odpovědi byl jen 8 týdnů (tab. 4) [53,54].

Výsledky u relabujících pacientů s WM

Evropská skupina HOVON testovala kombinaci ixazomibu, rituximabu a dexametazonu (IRD) u relabujících pacientů s WM. Medián věku při zahájení léčby byl 69 (46–91) let a medián předchozích léčebných linií byl 2 (1–7). Pacienti dostali osm cyklů rituximabu, ixazomibu a dexametazonu. Po 8 měsících léčby bylo dosaženo ORR u 71 % a výsledky měly tendenci k dalšímu zlepšování, takže ORR po 12 měsících od zahájení léčby dosáhla 85 %, což je u předléčených pacientů velmi dobrý výsledek. Medián trvání léčebné odpo-

vědi byl 36 měsíců (tab. 5) [55]. Ixazomib se pro tuto diagnózu jeví velmi perspektivně, a proto je testován nyní s dalšími novými léky, vč. ibrutinibu [56,57].

Co zvolit u WM s cílem potlačit hlavně tvorbu patologických FLC

Pokles kompletní molekuly M-IgM a pokles koncentrací FLC u WM nebývá vždy paralelní [1]. Otázka, která kombinace potlačuje nejvíce a nejrychleji tvorbu patologického FLC při WM, nebyla analyzována. Odpověď na tuto otázku je důležitá pro pacienty poškozené depozity FLC [1]. V odborné literatuře jsme našli několik publikací o úspěšné bortezomibové léčbě pacientů poškozených depozity FLC [39,58–60]. Tématu léčby poškození organismu depozity FLC u WM se věnoval také 11. mezinárodní Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Merlini et al. v něm doporučují bortezomibový režim, ale zároveň nabádají k obezřetnosti před zhoršením neuropatie [61].

Přínos FDG-PET/CT a PET/MR pro pacienty s WM

V databázi PubMed jsou jen tři analýzy souborů pacientů s MW vyšetřených me-

todou FDG-PET/CT [62–64]. Ostatní publikace s tématem FDG-PET/CT a MW jsou popisy případů dokumentující detekci různých forem extramedulárních infiltrátů. V první větší analýze bylo hodnoceno 35 pacientů se symptomatickou formou WM. FDG-PET/CT zobrazení našlo pozitivní nálezy u 83 %. Abnormálně zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni byla ale jen u 43 % pacientů. Autoři uzavírají, že FDG-PET/CT může pomoci upřesnit množství patologické tkáně [62].

V nejnovější retrospektivní studii z roku 2023 popsali nálezy u 20 pacientů před zahájením léčby. Infiltraci kostní dřene identifikovali na základě FDG-PET/CT u 16 z 20 pacientů a průměr maximální standardní hodnoty utilizace (standard utilisation value – SUV_{max}) kostní dřene byl 4,06 ± 0,85. Lymfatické uzliny byly postiženy u 8 z 20 pacientů a průměrná hodnota SUV_{max} lymfatických uzlin byla 4,07 ± 1,27. Játra a slezina byla postižena v jednom případě s SUV_{max} 3,6 a 3,3, byl také popsán jeden případ metabolicky aktivního extramedulárního infiltrátu [63]. Hodnoty SUV jsou tedy podstatně nižší, než tomu bývá u agresivních lymfomů [64].

FDG-PET/CT nebo FDG-PET/MR může prokázat atypické extramedulární a extranodální infiltráty lymfoplazmocytárním lymfomem, které jsou prognosticky nepříznivé [65]. Míra akumulace vyjádřená parametry celková glykolýza léze (total lesion glycolysis – TLG) a metabolický objem nádoru (metabolic tumor volume – MTV) může predikovat prognózu pacientů [66,67]. Nápadně vysoká akumulace v jednom ložisku dle našich zkušeností odhalila místo s transformací do high-grade lymfomu. Taktéž vzácné, ale existující osteolyticko-osteoplastické postižení může být při FDG-PET/CT vyšetření na CT obraze odhaleno.

Pro průkaz CNS infiltrace v rámci Bing Neel syndromu je vhodné radiofarmakum Ga-Pentixafor, které je senzitivnější než FDG pro zobrazení aktivity této nemoci v CNS [69,70]. Celotělové zobrazení pomocí FDG (FDG-PET/CT nebo FDG-PET/MR) je přínosné pro hodnocení aktivity WM.

U pacientů s WM sledujeme koncentraci M-IgM i polyklonálního IgM

U WM se vyskytuje M-IgM v rozsáhlém koncentračním rozmezí, kde pak může být jeho kvantifikace svízelná. Dva základní přístupy kvantifikace, tj. kvantitativní odečet z elektroforézy proteinů v séru (serum protein electrophoresis – SPE) a imunochemická metoda (imunonefelometrie či imunoturbidimetrie) poskytují odlišný výsledek. Obecně poskytuje imunochemická metoda (především imunoturbidimetrie) hodnotu vyšší, a to až 1,8krát oproti kvantifikaci z SPE metodou denzitometrie, a to z důvodu zrychlené tvorby imunokomplexů, vyplývajících z povahy struktury IgM. Kvantitativní imunoturbidimetrické stanovení IgM má tedy tendenci situaci nadhodnotit, zatímco stanovení z SPE může situaci mírně podhodnotit. Výhodnou imunochemického stanovení celkového IgM je rychlost metody – výsledek můžeme mít ještě v den odebrání krve, takže pomůže v orientaci o pacientovi, zatím výsledek stanovení M-IgM máme až za několik dní po návštěvě pacienta a odběru krve. Proto při kontrolách pacientů s WM přihlížíme jak k vývoji M-IgM, tak celkového IgM [1,2]. Pro

kvantitativní sledování hladiny M-IgM je důležitá konzistence zvolené metody, a to nejen SPE vs. imunochemická metoda, ale také imunoturbidimetrie vs. imunonefelometrie.

WM a infekce virem SARS-CoV-2

Infekce covidem měla u našich pacientů s mnohočetným myelomem střední nebo závažný průběh, 56 % pacientů potřebovalo hospitalizaci a 18 % pacientů zemřelo [71]. Na 11. mezinárodním workshopu o WM byla v roce 2023 vydána doporučení [72] jak pro léčbu, tak pro prevenci covidové infekce u pacientů s WM. Důraz je kladen na prevenci, včasné podání antivirotik a vakcinaci nemocných jak proti SARS-CoV-2, tak proti chřipce a pneumokokům.

U pacientů s těžkým průběhem se na našem pracovišti osvědčilo podávání remdesiviru a rekonvalescentní plazmy. Tuto léčbu, kterou popsala Weinbergrová et al. [73,74], měl i náš pacient. Popsaná léčba remdesivirem a rekonvalescentní plazmou představovala v roce 2022 nejúčinnější alternativu, perorální antivirotika ještě nebyla k dispozici!

Závěr

Příznaky WM, které jsme zmínili v úvodu, zůstávají od definice této nemoci beze změny, zatímco léčba se mění velmi rychle.

První zásadní průlom v léčbě WM přinesla první anti-CD20 monoklonální protilátka rituximab, která v kombinaci s bendamustinem představuje optimální léčbu roku 2024 [7]. V posledních letech jsou k dispozici i další anti-CD20 protilátky, z nichž u WM pozitivně překvapil obinutuzumab, který u low-grade lymfomů, a tedy i u WM, je zřejmě účinnější než rituximab [75,76]. Nevýhoda inhibitorů Brutonovy kinázy je nutnost trvalého podávání [77]. Inhibitory proteazomu, zejména ixazomib, představují novou alternativu léčby, která je velmi dobře tolerována. Absence kardiotoxicity je důležitá u starších pacientů s WM stejně jako absence neurotoxicity. Přehledem literatury a popsáním případem chceme doložit, že ixazomib, rituximab a dexametazon skýtají výhodu v nízké toxicitě, vysoké účinnosti, a přitom je dostavující návštěva pacienta v ambulanci 1x

za měsíc. Při přetížení našich ambulancí a stacionářů je to také důležitý aspekt.

Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit: Institucionální aktivity MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a LX22NPO5102 Národní ústav pro výzkum rakoviny.

Poděkování revizní lékařce VZP

Děkujeme MUDr. Ivě Milkové, revizní lékařce Všeobecné zdravotní pojišťovny, a děkujeme také celému jejímu pracovnímu týmu VZP, kteří pacientovi tuto léčbu včas umožnili.

Literatura

- Flodr P, Adam Z, Navrátilová M et al. Poškození způsobená depozity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a lehkými řetězci u Waldenströmovy makroglobulinemie – popis případu a přehled literatury. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(2): 99–111. doi: 10.48095/cctah-d2024prolekare.cz8.
- Adam Z, Zdražilová Dubská L et al. Kryoglobulinemie z úhlu pohledu jednotlivých medicínských odborností. [In press]. *Transf Hematol Dnes* 2024.
- Baďurová K, Gregorová M, Vlachová M et al. Waldenströmová makroglobulinemie. *Klin Onkol* 2021; 34(6): 428–433. doi: 10.48095/ccko2021428.
- Kaščík M, Chyra Z, Growková K. Standardizace testování somatických mutací v genech MYD88A CXCR4 z kostní dřeně a periferní krve u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií v České republice. *Trans Hematol Dnes* 2018; 24 (Suppl 2): 52–53.
- Wang H, Chen Y, Li F et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* 2012; 118(15): 3793–3800. doi: 10.1002/cncr.26627.
- McMaster ML. The epidemiology of Waldenström macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 65–72. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008.
- Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol* 2015; 169(1): 81–89. doi: 10.1111/bjh.13264.
- Hájek R. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinemie : doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), myelomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP a Kooperativní lymfomovou skupinou lymfomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP. *Trans Hematol Dnes* 2022; 28 (Suppl 1): 42–74.
- Andrade-Campos M, Murillo-Flórez I, García-Sanz R et al. Immunoparesis in IgM gammopathies as a useful biomarker to predict disease progression. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(10): 1598–1604. doi: 10.1515/cclm-2016-0748.
- Kleinstern G, Larson DR, Allmer C et al. Body mass index associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) progression in Olmsted County, Minnesota. *Blood Cancer J* 2022; 12(4): 67. doi: 10.1038/s41408-022-00659-9.
- Advani P, Paulus A, Ailawadhi S. Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019; 12(4): 179–188. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.05.002.
- Dogliotti I, Jiménez C, Varettoni M et al. Diagnostics in Waldenström's macroglobulinemia: a consensus statement of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia* 2023; 37(2): 388–395. doi: 10.1038/s41375-022-01762-3.

13. Kastiris E, Morel P, Duhamel A et al. A revised international prognostic scoresystem for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019; 33(11): 2654–2661. doi: 10.1038/s41375-019-0431-y.
14. Tadmor T, Braester A, Najib D et al. A new risk model to predict time to first treatment in chronic lymphocytic leukemia based on heavy chain immunoparesis and summated free light chain. *Eur J Haematol* 2019; 103(4): 335–341. doi: 10.1111/ejh.13288.
15. Bockorny B, Atienza JA, Dasanu CA. Autoimmune manifestations in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14(6): 456–459. doi: 10.1016/j.clml.2014.04.009.
16. Vaxman I, Shepshelovich D, Hayman L et al. Agranulocytosis associated with Waldenström macroglobulinemia. *Acta Haematol* 2018; 140(1): 42–45. doi: 10.1159/000489482.
17. van Gelder M, van Marion A, Goossens V et al. Resolution of Waldenström's macroglobulinemia related isolated neutropenia by immunochemotherapy. *Am J Hematol* 2011; 86(4): 380–382. doi: 10.1002/ajh.21990.
18. Velier M, Priet S, Appay R et al. Severe and irreversible pancytopenia associated with SARS-CoV-2 bone marrow infection in a patient with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(6): e503–e505. doi: 10.1016/j.clml.2021.01.005.
19. Diez-Feijóo R, Rodríguez-Sevilla JJ, Fernández-Rodríguez C et al. Case report: high doses of intravenous immunoglobulins as a successful treatment for late onset immune agranulocytosis after rituximab plus bendamustine. *Front Immunol* 2022; 12: 798251. doi: 10.3389/fimmu.2021.798251.
20. Getta B, Ponniah G, Ling S. Intravenous immunoglobulin induces short-term reversal of drug-induced autoimmune neutropenia. *Transfus Med* 2015; 25(5): 347–348. doi: 10.1111/tme.12228.
21. Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(5): 380–383. doi: 10.3816/CLM.2006.n.013.
22. Treon SP, Tedeschi A, San-Miguel J et al. Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 97–106. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.009.
23. Chen CI, Kouroukis CT, White D et al. 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(12): 1570–1575. doi: 10.1200/JCO.2006.07.8659.
24. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005; 90(12): 1655–1658.
25. Treon S, Hunter Z, Matous J et al. Phase II study of bortezomib in Waldenström's macroglobulinemia: results of WMCTG trial 03-248. *Blood* 2005; 106(11): 147A. doi: 10.1182/blood.V106.11.490.490.
26. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85(9): 670–674. doi: 10.1002/ajh.21788.
27. Zhang YP, Yang X, Lin ZH et al. Low-dose bortezomib and dexamethasone as primary therapy in elderly patients with Waldenström macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 2017; 99(6): 489–494. doi: 10.1111/ejh.12935.
28. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3830–3835. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4677.
29. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013; 122(19): 3276–3282. doi: 10.1182/blood-2013-05-503862.
30. Gavriatopoulou M, García-Sanz R, Kastiris E et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood* 2017; 129(4): 456–459. doi: 10.1182/blood-2016-09-742411.
31. Auer RL, Owen RG, D'Sa S et al. Subcutaneous Bortezomib, Cyclophosphamide and Rituximab (BCR) versus Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) for initial therapy of Waldenström's macroglobulinemia: a randomised phase II study. *Blood* 2016; 128(22): 618. doi: 10.1182/blood.V128.22.618.618.
32. Leblebjian H, Noonan K, Paba-Prada C et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone combination in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2015; 90(6): E122–E123. doi: 10.1002/ajh.23985.
33. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2018; 181(1): 77–85. doi: 10.1111/bjh.15148.
34. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM et al. Assessment of fixed-duration therapies for treatment-naïve Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2021; 96(8): 945–953. doi: 10.1002/ajh.26210.
35. Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A et al. Bortezomib-dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as first-line treatment for Waldenström's macroglobulinemia: a prospectively randomized trial of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2023; 41(14): 2607–2616. doi: 10.1200/JCO.22.01805.
36. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018; 132(5): 547–550. doi: 10.1182/blood-2018-03-835413.
37. Kong D, Li Y, Fu C et al. Bortezomib provides favorable efficacy in type 3 acquired von willebrand syndrome related to lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(2): 491–494. doi: 10.1080/10428194.2021.1992766.
38. Ojeda-Urbe M, Rimelén V, Marzullo C. Good profile of efficacy/tolerance of bortezomib or idelalisib in Waldenström macroglobulinemia associated with acquired von Willebrand syndrome. *J Blood Med* 2020; 11: 67–72. doi: 10.2147/JBM.S233059.
39. Baird SM, Kenealy MK, Hoy R. Complete remission of Waldenström's associated generalized crystal-storing histiocytosis of IgM lambda subtype with bortezomib-based combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(11): 3233–3235. doi: 10.3109/10428194.2015.1036261.
40. Sklaventis-Pistofidis R, Capelletti M, Liu CJ et al. Bortezomib overcomes the negative impact of CXCR4 mutations on survival of Waldenström macroglobulinemia patients. *Blood* 2018; 132(24): 2608–2612. doi: 10.1182/blood-2018-07-863241.
41. Khawaja J, Uppal E, Baker R et al. Bortezomib-based therapy is effective and well tolerated in frontline and multiply pre-treated Waldenström macroglobulinemia including BTKi failures: a real-world analysis. *Eur J Haematol* 2022; 3(4): 1330–1334. doi: 10.1002/jha.2597.
42. Sacco A, Aujay M, Morgan B et al. Carfilzomib-dependent selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome leads to antitumor activity in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2011; 17(7): 1753–1764. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2130.
43. Morra E. Carfilzomib: a new opportunity for WM patients. *Blood* 2014; 124(4): 468–469. doi: 10.1182/blood-2014-06-578625.
44. Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2014; 124(4): 503–510. doi: 10.1182/blood-2014-03-566273.
45. Alfaraj WA, Cachia D, Tummala S et al. Severe peripheral neuropathy following carfilzomib, rituximab, and dexamethasone for initial treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2016; 95(2): 347–348. doi: 10.1007/s00277-015-2516-7.
46. Chaudhry M, Steiner R, Claussen C et al. Carfilzomib-based combination regimens are highly effective frontline therapies for multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(4): 964–970. doi: 10.1080/10428194.2018.1508668.
47. Vesole DH, Richter J, Biran N et al. Carfilzomib as salvage therapy in Waldenström macroglobulinemia: a case series. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(1): 259–261. doi: 10.1080/10428194.2017.1321749.
48. Krhovská P, Minařík J. Ixazomib – první perorální inhibitor proteazomu. *Remedia* 2017; 27(5): 461–465.
49. Plonková H, Jelínek T, Szeligová L et al. První perorální inhibitor proteazomu v léčbě relabujícího/refrakterního mnohočetného myelomu. *Trans Hematol Dnes* 2017; 23(4): 199–209.
50. Maisnar V. Inhibitory proteasomu v léčbě mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie* 2021; 17(2): 183–193.
51. Minařík J, Radocha J, Jungova A et al. Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma in routine clinical practice: extended follow-up analysis and the results of subsequent therapy. *Cancers* 2022; 14(20): 5165. doi: 10.3390/cancers14205165.
52. Minařík J, Pika T, Radocha J et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 73. doi: 10.1186/s12885-020-07732-1.
53. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN et al. Prospective clinical trial of ixazomib, dexamethasone, and rituximab as primary therapy in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2018; 24(14): 3247–3252. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0152.
54. Castillo JJ, Meid K, Flynn CA et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv* 2020; 4(16): 3952–3959. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001963.
55. Kersten MJ, Amaador K, Minnema MC et al. Combining ixazomib with subcutaneous rituximab and dexamethasone in relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia: final analysis of the phase I/II HOVON124/ECWM-R2 study. *J Clin Oncol* 2022; 40(1): 40–51. doi: 10.1200/JCO.21.00105.
56. Solia E, Dimopoulos MA, Kastiris E. Proteasome inhibitor-based regimens in the frontline management of Waldenström macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023; 37(4): 689–705. doi: 10.1016/j.hoc.2023.04.004.
57. Parrondo RD, Dutta N, LaPlant BR et al. A phase II study of ibrutinib in combination with ixazomib in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2024; 204(5): 1825–1829. doi: 10.1111/bjh.19320.
58. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1135–1143. doi: 10.1038/ki.2015.201.
59. Baird SM, Kenealy MK, Hoy R. Complete remission of Waldenström's associated generalized crystal-storing his-

- tiocytosis of IgM lambda subtype with bortezomib-based combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(11): 3233–3235. doi: 10.3109/10428194.2015.1036261.
59. Wu X, Zhang L, Feng J et al. Bortezomib-based chemotherapy can improve renal and tubular functions in patients with light chain-associated Fanconi syndrome. *Ann Hematol* 2019; 98(5): 1095–1100. doi: 10.1007/s00277-018-3572-6.
60. Merlini G, Sarosiek S, Benevolo G et al. Report of consensus panel 6 from the 11th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia on management of Waldenström's macroglobulinemia related amyloidosis. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 113–117. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.002.
61. Banwait R, O'Regan K, Campigotto F et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. *American J Hematology* 2011; 86(7): 567–572. doi: 10.1002/ajh.22044.
62. Pan B, Zhu X, Xie Q. The performance and applied value of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 13(5): 217–224.
63. Zhou M, Chen Y, Liu J et al. A predicting model of bone marrow malignant infiltration in 18F-FDG PET/CT images with increased diffuse bone marrow FDG uptake. *J Cancer* 2018; 9(10): 1737–1744. doi: 10.7150/jca.24836.
64. Cao X, Ye Q, Orłowski RZ et al. Waldenström macroglobulinemia with extramedullary involvement at initial diagnosis portends a poorer prognosis. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 74. doi: 10.1186/s13045-015-0172-y.
65. Pan Q, Cao X, Luo Y et al. Baseline 18 F-FDG PET/CT may portend the prognosis of patients with Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma after first-line treatment. *Clin Nucl Med* 2022; 47(11): 954–960. doi: 10.1097/RLU.0000000000004362.
66. Durot E, Tomowiak C, Michallet AS et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol* 2017; 179(3): 439–448. doi: 10.1111/bjh.14881.
67. Bhatti K, Nazir A, Ostergaard S et al. Bone involvement as a primary rare manifestation of Waldenström macroglobulinemia: a case report and prevalence in a nationwide population-based cohort study. *J Hematol* 2022; 11(6): 233–239. doi: 10.14740/jh1073.
68. Pan Q, Luo Y, Cao X et al. Bing-Neel syndrome and co-existing pituitary macroadenoma in a patient with Waldenström macroglobulinemia revealed by 18F-FDG and 68Ga-pentixafor PET/CT. *Diagnostics* 2023; 13(7): 1334. doi: 10.3390/diagnostics13071334.
69. Pan Q, Cao X, Luo Y et al. Chemokine receptor 4-targeted 68Ga-pentixafor PET/CT in response assessment of Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma: comparison to 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2021; 46(9): 732–737. doi: 10.1097/RLU.0000000000003760.
70. Krejci M, Pour L, Adam Z et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. *Ann Hematol* 2021; 100(10): 2541–2546. doi: 10.1007/s00277-021-04594-w.
71. Terpos E, Branagan AR, García-Sanz R et al. Report of consensus panel 5 from the 11th international workshop on Waldenström's macroglobulinemia on COVID-19 prophylaxis and management. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 107–112. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.004.
72. Weinbergerova B, Mayer J, Kabut T et al. Successful early treatment combining remdesivir with high-titer convalescent plasma among COVID-19-infected hematological patients. *Hematol Oncol* 2021; 39(5): 715–720. doi: 10.1002/hon.2908.
73. Weinbergerova B, Mayer J, Hrabovský S et al. COVID-19's natural course among ambulatory monitored outpatients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 10124. doi: 10.1038/s41598-021-89545-1.
74. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Léčebná kombinace obinituzumabu, bendamustinu a dexametazonu dosáhla u pěti pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií hlubší léčebné odpovědi než předchozí linie léčby. [In press]. *Klin Onkol* 2024.
75. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Waldenström's macroglobulinemia – clinical symptoms and review of therapy yesterday, today and tomorrow. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 177–191. doi: 10.48095/ccko2023177.
76. Dimopoulos MA, Opat S, D'Sa S et al. Zanubrutinib versus ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: final analysis from the randomized phase III ASPEN study. *J Clin Oncol* 2023; 41(33): 5099–5106. doi: 10.1200/JCO.22.02830.