

Léčba Waldenströmovy makroglobulinemie – zkušenosti jednoho pracoviště

Z. Adam, L. Pour, M. Krejčí, Z. Kořístek, M. Navrátil, A. Křivanová, L. Zahradová, R. Hájek

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Waldenströмова makroglobulinemie (WM) je nemoc s incidencí přibližně 10krát nižší než mnohočetný myelom. Incidence WM se uvádí 0,34/100 000 mužů a 0,17/100 000 žen. Nemoc patří mezi níže agresivní lymfoproliferativní nemoci, u nichž je léčba indikována až při symptomatické formě WM a zahájení léčby byl 59 (51–78) let. Medián sledování všech nemocných byl 31 (7–121) měsíců. Nejčastější indikací k léčbě WM byla anémie, 57% (11/19), trombocytopenie, 21% (4/19), hyperviskozita plazmy, 42% (8/19), symptomatická lymfadenopatie 15% (3/19), patologická osteolýza, 15% (3/19). Snížení koncentrace imunoglobulinů pod dolní fyziologickou hranici se neudává jako charakteristický znak WM, v našem souboru však byly sníženy u 7 z 19 nemocných, po chemoterapii dále poklesly a v remisi měli tito nemocní častější infekce než pacienti s fyziologickými hodnotami imunoglobulinů. V rámci iniciální léčby bylo 36% (7/19) nemocných léčeno režimem R-FC (rituximab + fludarabin + cyklofosfamid), 15% (3/19) nemocných režimem FC, 15% (3/19) nemocných režimem R-CHOP zakončeným v 1 případě vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací, 5% (1/19) režimem CHOP. Režimem VAD (vinkristin, adriamycin a dexametazon) bylo léčeno 10% (2/19) nemocných a dalších 10% (2/19) nemocných bylo léčeno perorálním chlorambucilem. První linie léčby dosáhla v 15% (3/15) kompletní remise (CR). Dva nemocní dosáhnou CR byli léčeni režimem R-FC, jeden nemocný režimem VAD. Parciální remise (PR) dosáhlo 63% (12/19). Malé léčebné odpovědi (MR) bylo dosaženo u 10% (2/19) a 10% (2/19) nemocných po iniciální léčbě zůstalo bez zřetelné léčebné odpovědi (SD). První relaps nemoci byl zaznamenán celkem u 5 nemocných (2 byli v PR a 3 v MR) a po dalších liniích léčby jsou tito nemocní v remisi. Třináct nemocných je v první PR. Při mediánu sledování souboru 31 měsíců (7–121) zemřeli pouze 2 pacienti z důvodu jiných než základní onemocnění. Další maligní onemocnění bylo diagnostikováno celkem u 3 nemocných, 1krát karcinom střeva, 1krát akutní myeloidní leukemie (AML) a 1krát myelodysplastický syndrom (MDS). Všichni 3 měli v rámci iniciálního režimu fludarabin a cyklofosfamid. Z těchto 3 žije pouze pacientka s MDS, která je bez průkazu přítomnosti WM, tedy v kompletní remisi 41 měsíců od zahájení léčby. Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací byla použita ve 2 případech, jednou v rámci iniciální léčby a jednou v rámci léčby prvního relapsu rezistentního na chemoterapii R-CHOP. Pro krátký interval sledování nelze stanovit zatím ani medián trvání první remise, ani medián celkového přežití.

Klíčová slova: Waldenströмова makroglobulinemie (Morbus Waldenström) – lymfoplazmocytární lymfom – fludarabin – rituximab – myelodysplastický syndrom – akutní myeloidní leukemie

Treatment of Waldenström macroglobulinaemia – the experience of one centre

Summary: Waldenström macroglobulinaemia (WM) is a disease the incidence of which is approximately 10 times lower than that of multiple myeloma. The incidence of WM is reported to be respectively 0.34 per 100,000 men and 0.7 per 100,000 women. It is one of the less aggressive lymphoproliferative diseases in which therapy is indicated only when the disease symptoms start to manifest. We present a retrospective analysis of patients with the symptomatic form of WM who were treated with chemotherapy in our centre over the last 9 years, i.e. 19 WM patients (of which 7 women and 12 men). The median age upon diagnosis of the symptomatic form of WM and start of treatment was 59 (51–78) years. The median follow up for all patients was 31 (7–121) months. The most frequent indication for WM treatment was anaemia in 57% (11/19), thrombocytopaenia in 21% (4/19), plasma hyperviscosity in 42% (8/19), symptomatic lymphadenopathy in 15% (3/19), and pathologic osteolysis in 15% (3/19) of cases, respectively. Decrease in immunoglobulin concentration under the lower physiological limit is not referred to as a characteristic sign of WM, yet it was recorded in 7 out of 19 patients in our patient group and continued after chemotherapy, with the affected patients suffering from infections in remission more often than those with physiological values of immunoglobulins. 36% (7/19) patients were treated with R-FC (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide) therapy, 15% (3/19) with FC therapy, 15% (3/19) with R-CHOP concluded by high-dose chemotherapy with autologous transplantation in 1 case, and 5% (1/19) with CHOP therapy. VAD (vancristine, ariamycine and dexamethasone) therapy was used in 10% (2/19) of patients and 10% (2/19) of patients were treated with oral chlorambucil. The first line of treatment achieved complete remission (CR) in 15% cases (3/15). Two patients who achieved CR were treated with R-FC, and one patient with VAD. Partial remission (PR) was achieved by 63% of patients (12/19). Minor response (MR) was achieved by 10% (2/19), and stable disease (SD) was recorded in 10% of patients (2/19) after initial treatment. The first relaps of the disease was recorded in 5 patients (2 of whom had PR and 3 MR) who achieved remission after additional lines of therapy. Thirteen patients are in the first PR. With a follow up median of 31 months (7–121), only 2 patients died from other than the underlying disease. Additional malignant disease was diagnosed in 3 patients: 1 colon carcinoma, 1 acute myeloid leukaemia (AML) and 1 myelodysplastic syndrome (MDS). All three received fludarabine and cyclophosphamide as initial therapy. Of the three patients only the patient with MDS has survived and is now without any evidence of the presence of WM, i.e. in complete remission at 41 months after the start of therapy. High-dose chemotherapy with autologous transplantation was used in 2 cases, once as part of initial therapy and once as part of the therapy for the first relaps resistant to R-CHOP chemotherapy. It is not possible to determine the median of the first remission or the median of total survival due to the short follow up interval.

Key words: Waldenström macroglobulinaemia (Morbus Waldenström) – lymphoplasmacytic lymphoma – fludarabine – rituximab – myelodysplastic syndrome – acute myeloid leukaemia

Úvod

Je tomu více než 60 let, co Jan Gosta Waldenström poprvé popsal případ 2 pacientů trpících opakovaným krvácením z nosu a z úst, kteří měli lymfadenopatii, trombocytopenii, zvýšenou sedimentaci erytrocytů, zvýšenou viskozitu séra, zvýšený počet lymfoidních buněk v kostní dřeni a normální nález na snímcích kostí [1].

Waldenströmová makroglobulinemie zůstala vzhledem k malé incidenci po mnoho následujících let definována velmi volně, jako choroba s přítomností zvýšené koncentrace monoklonálního gamaglobulinu typu IgM, bez upřesnění histologického podkladu nemoci. Teprve WHO klasifikace definovala histopatologický základ této nozologické jednotky – lymfoplazmo-

cytární lymfom infiltrující kostní dřeň, který produkuje monoklonální imunoglobulin typu IgM. Tato definice jasně odlišila Waldenströmovu makroglobulinemii od jiných lymfoproliferativních jednotek, které také mohou produkovat monoklonální gamaglobulin typu IgM. Přesnou definici uvádí tab. 1.

Incidence této nemoci je velmi nízká, nemáme statistické údaje z ČR, a proto uvedeme data z USA. Incidence této nemoci, upravená na věk, je 0,34/100 000 mužů a 0,17/100 000 žen. Incidence se zvyšuje s věkem. U mužů do 45 let je jen 0,01/100 000, zatímco u mužů nad 75 let již dosahuje 3,63/100 000. U žen ve věku do 45 let je incidence jen 0,01/100 000 a ve věku nad 75 let je již 1,64/100 000 [3–5].

Příznaky nemoci lze obecně dělit na:

- projevy insuficience kostní dřeně
- projevy způsobené monoklonálním imunoglobulinem
- projevy extramedulární proliferace lymfoplazmotytrárního lymfomu (lymfadenopatie, splenomegalie)

K nespecifickým příznakům patří patologická únava – fatigue (únava, která nemizí ani po dostatečném odpočinku), pocit slabosti a nevykonnosti, případně úbytek hmotnosti a teploty či subfebrilie. O pestrosti příznaků svědčí četné publikace [6–13]. Příznaky shrnuje tab. 2.

Současné léčebné možnosti (chemoterapie a monoklonální protilátka antiCD20) mají potenciál dosáhnout léčebné odpovědi (remise nemoci) u velkého počtu nemocných, ne však zcela eliminovat maligní klon a vést u většiny nemocných k úplnému uzdravení. Nemoc obvykle po remisi, trvající řádově měsíce či roky, opět recidivuje a vyžaduje další léčbu.

Proto se u Waldenströmovy makroglobulinemie doporučuje, podobně jako u jiných krevních nemocí, u nichž současné léčebné možnosti dosahují léčebných odpovědí, ale přitom nemají potenciál zcela nemoc eliminovat, asymptomatické nemocné jen sledovat a se zahájením léčby vyčkávat do prvních

Tab. 1. Diagnostická kritéria Waldenströmovy makroglobulinemie [2].

- monoklonální IgM jakékoliv koncentrace
- infiltrace kostní dřeně malými lymfocyty s plazmocytoidní/plazmocelulární diferenciací
- intertrabekulární typ infiltrace kostní dřeně
- povrchový imunoglobulin IgM+
- imunofenotyp CD5– (výjimečně +), CD10– (výjimečně +), CD19+, CD20+, CD22+, CD23–, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103–, CD138–

Variace tohoto imunofenotypu se mohou objevit, vždy je nutno pečlivě vyloučit jiné typy lymfoproliferativních chorob. To platí hlavně pro případy CD5+, které vyžadují pečlivé vyloučení B-CLL a mantle cell lymfomu pláštěvé zóny před stanovením diagnózy MW.

Tab. 2. Příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie.

Příznaky způsobené cytokiny, produkovány nádorovými buňkami

cytopenie
febrilie a subfebrilie
noční pocení
úbytek hmotnosti
lymfadenopatie
organomegalie

Příznaky způsobené monoklonálním imunoglobulinem

hyperviskozita plazmy
kryoglobulinemie
chladové aglutininy
neuropatie
amyloidóza

Tab. 3. Indikace k zahájení léčby Waldenströmovy makroglobulinemie.

- klinické příznaky a projevy hyperviskozity plazmy (neurologické a zrakové symptomy apod.)
- symptomatická periferní neuropatie
- AL-amyloidóza
- symptomatická kryoglobulinemie
- cytopenie (hemoglobin pod 100 g/l a/nebo trombocyty pod $100 \times 10^9/l$)
- velká (bulky) lymfadenopatie nebo organomegalie nebo známky transformace ve velkobuněčný lymfom
- nebo jiné problémy způsobené nemocí, které jsou natolik závažné, že vyžadují zahájení léčby (horečky noční pocení, úbytek hmotnosti, fatigue, nefropatie)

Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM sama o sobě není indikací k zahájení léčby, nicméně pokud by koncentrace dosáhla 50 g/l, doporučuje se velmi intenzivně pátrat po projevech hyperviskozity (krvácení z nosu a dásní, poruchy zraku a sluchu, závratě, bolesti hlavy, bolesti svalů, ataxie, zhoršení paměti a výbavnosti, změny psychiky, bradypsychismus, dezorientace atd.).

Viskozitu plazmy je vhodné sledovat, avšak s vědomím, že korelace mezi viskozitou a nástupem projevů hyperviskozity je interindividuálně odlišná. Projevy hyperviskozity obvykle nastupují až při vzestupu nad 4 cp (normální hodnota je 1,8).

Tab. 4. Charakteristika souboru a symptomy nemoci, které vedly k léčbě.

Pacient, rok narození	B symp.	Hepa- tospleno- megalie	Lymfa- deno- patie	Osteo- lýza	Sympt. hyper- viskoz.	Sympt. kryoglob	Hb (g/l)	Trombo (10 ⁹ /l)	Anti ery- či trombo protilátky	M-IgM (g/l)	β ₂ -mikro
muž 1951	0	0	0	0	ano	ano	114	205		50	1,59
muž 1944	ano		ano		ano	0	105	401		36,3	2,17
žena 1934	0	0	0	ano	ano	0	105	266		47,4	2,28
muž 1941	0	0	0	0	ano	0	119	219		40,5	2,15
muž 1931	0	0	ano	ano	0	ano	103	184		33,9	2,77
muž 1931	0	0	0	0	0	0	52	46		18,8	3,4
žena 1934		0	0	0	0	0	91	204		42,7	2,21
muž 1950	0	0	0	0	ano	0	96	121		57	2,28
žena 1934	0	0	0	0	0	0	92	496		12,8	6,98
Rous 1956	0	0	0	0	ano	0	49	51		48,3	2,55
muž 1928	0	0	ano	0	0	0	91	175		22,8	2,45
žena 1950	ano	0	0	0	0	0	108	163		32,0	2,18
muž 1954	0	0	0	ano	0	0	129	134		16,4	2,75
žena 1940	0	0	0	0	0	0	77	32		39,7	2,1
muž 1940	0	0	0	0	0	0	99	225		32,2	2,94
žena 1931							99	234	ano	36	3,41
muž 1947	0	0	0	0	ano	0	88	99	0	40	ns
muž 1949	0	0	0	0	ano	0				48	ns
žena 1952	0	0	0	0	0	0	68	223		ns	ns
incidence	2 /19	0	3/19	3/19	8/19	2/19	Hb pod 100 g/l 11/19	trombo pod 100 × 10 ⁹ 4/19	1/19		

B symptomy – úbytek hmotnosti o 10% za 6 měsíců, nebo subfebrilie či febrilie neinfekčního původu anebo noční pocení, Hb – hemoglobin, trombo – trombocyty, M-IgM – kvantita monoklonálního imunoglobulinu, hodnocení denzitometrické, osteolýza – znaná patologickou a již symptomatickou osteolýzu, β₂-mikro – β₂-mikroglobulin.

klinických příznaků nemoci [14–16]. Indikace k léčbě shrnuje tab. 3.

Cílem následujícího textu je shrnout zkušenosti s léčbou těchto nemocných na jednom pracovišti. Vzhledem k různorodosti souboru a léčby lze popsat náš soubor bez další statistické analýzy.

Soubor nemocných a léčba Soubor nemocných a klinické příznaky, které byly indikací k léčbě

V posledních 9 letech, od roku 1999, bylo na našem pracovišti léčeno celkem 19 nemocných s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM), 7 žen a 12 mužů. Medián věku při stanovení diagnózy symptomatické formy WM a zahájení léčby byl 59 (51–78) let.

Léčba Waldenströmovy makroglobulinemie byla vždy zahájena pro jeden či

více symptomů nemoci, které negativně ovlivňovaly kvalitu života nemocných.

U 57% (11 z 19) osob byla důvodem k zahájení léčby anémie s koncentrací hemoglobinu pod 100 g/l. Trombocytopenie, s poklesem počtu trombocytů pod 100 × 10⁹/l, provázela anémii u 21% (4 z 19) osob. Klinické příznaky hyperviskozity byly indikací k léčbě u 42% (8 z 19) nemocných. Klinické příznaky kryoglobulinemie byly přítomny u 10% (2 z 19) nemocných. Palpačně hmatná lymfadenopatie anebo sonograficky či RTG dokumentovaná lymfadenopatie byla přítomna pouze u 15% (3 z 19) nemocných. Maligní osteolýza byla přítomna a byla součástí indikace k zahájení léčby u 15% (3 z 19). Všichni nemocní s prokázanou osteolýzou byli léčeni také bisfosfonáty. Pacienta se závažnou neuropatií, která by byla indi-

kací k léčbě, jsme v našem souboru neměli, i když neuropatie často provází IgM gamapatie.

Změny v hladinách polyklonálních imunoglobulinů nesouvisejí s indikací k léčbě, chceme však upozornit na skutečnost, že sníženou koncentraci IgG pod dolní fyziologickou hranici (7,0 g/l) mělo 31% (6 z 19) pacientů a sníženou hodnotu IgA pod dolní hranici normy (0,7 g/l) mělo 36% (7 z 19) pacientů. Klinické projevy Waldenströmovy makroglobulinemie, které byly v jednotlivých případech indikací k léčbě, shrnuje tab. 4 a v tab. 5 pak uvádíme hodnoty monoklonálních i polyklonálních imunoglobulinů před léčbou a po ní. Pacienti s deficitem imunoglobulinů před léčbou i po ní měli zvýšenou frekvenci respiračních infekcí.

Tab. 5. Koncentrace monoklonálního a polyklonálních imunoglobulinů Ig před a pod léčbě. Pacienti již před zahájením léčby mají různě vyjádřen deficit polyklonálního imunoglobulinu IgG a IgA nezávisle na výšce monoklonálního imunoglobulinu.

Pacient, rok narození	Hodnoty před léčbou			Léčba	Hodnoty po léčbě		
	M-IgM (g/l)	IgA (g/l)	IgG (g/l)		M-IgM (g/l)	IgA (g/l)	IgG (g/l)
muž 1951	50	0,62	4,27	R-CHOP	10	0,41	4,58
muž 1944	36,3	0,97	8,95	FC	6,0	1,05	12,34
žena 1934	47,4	0,26	14,13	leukeran fludarabin	–	–	–
muž 1941	40,5	0,07	6,2	6krát F-FC	6,4	0,42	5,86
muž 1931	33,9	3,69	9,05	6krát CHOP 3krát FC	17,4	3,68	14,6
muž 1931	18,8	0,36	4,51	6krát R-CHOP 5krát R-FC	11	1,9	3,48
žena 1934	42,7	3,05	9,05	5krát FC	17,4	0,22	1,68
muž 1950	57	0,72	7,28	6krát VAD	0	0,07	3,16
žena 1934	12,8	1,53	12	6krát R-FC	0	2,01	12,7
muž 1956	48,3	0,59	3,09	3krát R-CHOP + melfalan 200 mg/m ²	12	0,87	4,4
muž 1928	22,8	1,16	8,06	leukeran	21,6	0,66	9,27
žena 1950	32,0	1,09	9,35	2krát R-FC	12,2	0,57	6,48
muž 1954	16,4	2,64	11,27	6krát R-FC	0	1,26	5,43
žena 1940	39,7	0,20	4,46	2krát FC	13,2	0,31	5,83
muž 1940	32,2	1,62	11,92	6krát RFC	12	0,92	7,45
žena 1931	36	0,64	6,59	leukeran R-CP VAD R-CHOP	0 Pos fix.	0,13	2,26
muž 1947	40	ns	ns		ns	ns	ns
muž 1949	48	ns	ns		ns	ns	ns
žena 1952	40	ns	ns		ns	ns	ns

ns = nespecifikováno – údaje nebyly dohledatelné

Léčba

Léčba pacientů této skupiny nebyla homogenní, a to jak pro odlišný biologický stav jednotlivých nemocných, tak pro měnící se socioekonomické podmínky a dostupnost použitých protinádorových léčiv v posledních 9 letech. Při volbě léčebného režimu bylo přihlédnuto k celkové fyzické a mentální zdatnosti, věku a k hodnotám krevního obrazu před léčbou. Iniciální léčbu uvádí tab. 7.

Osm pacientů mělo vstupně symptomy hyperviskozity a u 6 z nich byla provedena před zahájením chemoterapie plazmaferéza. Indikací pro provedení plazmaferézy byly závažné klinické symptomy hyperviskozity. Výměnné plazmaferézy byly prováděny pomocí

separátoru COBE Spectra v režimu kontinuálního průtoku. Čtyři ze šesti pacientů byli léčeni pomocí plazmaferézy opakovaně. U 1 pacienta byl paraprotein charakteru kryoglobulinu s doprovodnou symptomatologií. U tohoto pacienta bylo provedeno celkem 13 plazmaferéz (podle schématu 2 plazmaferézy každé 3 týdny), protože odpověď na systémovou léčbu nebyla uspokojivá a díky plazmaferézám se dařilo kontrolovat uspokojivě nepříjemnou symptomatologii kryoglobulinemie. Celkem bylo provedeno 24 plazmaferéz. Při jedné plazmaferéze bylo vyměněno v průměru 4 128 ml plazmy, což odpovídalo v průměru 1,07násobku celkového plazmatického objemu pacientů (0,91–1,29). Koncen-

trace celkové bílkoviny v séru po plazmaferéze klesla v průměru o 30,2 g/l (18,9–40,6 g/l, medián 31,5), ze 110,4 na 74,9 g/l (mediány), což odpovídá poklesu v průměru na 72% původní hodnoty. Jako náhradní roztoky byly přibližně v poměru 1 : 4 : 3,5 střídavě použity fyziologický roztok, 4% roztok albuminu a čerstvě zmražená plazma.

U 7 nemocných byla léčba zahájena režimem R-FC (rituximab + fludarabin + cyklofosfamid). U 3 nemocných byla pro iniciální léčbu použita jenom dvojkombinace fludarabin + cyklofosfamid pro iniciální léčbu.

Celkem 3 nemocní dostali v rámci iniciální léčby režimem R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, adriamycin,

Tab. 6. Kritéria léčebných odpovědí u Waldenströmovy makroglobulinemie [17].

kompletní remise (CR)

- potvrzení vymizení monoklonálního IgM pomocí imunofixace
- při histologickém vyšetření kostní dřeně nesmí být přítomny maligní buňky
- vymizení případné lymfadenopatie či organomegalie, pokud byla před zahájením léčby (CT vyšetření)
- vymizení dalších příznaků způsobovaných touto nemocí
- opětovné potvrzení CR je nutné nejméně po 6 týdnech pomocí opakovaného, 2. negativního výsledku imunofixačního vyšetření monoklonálního imunoglobulinu

parciální remise (PR)

- pokles koncentrace monoklonálního IgM nejméně o 50% oproti vstupní hodnotě
- zmenšení případné lymfadenopatie nejméně o 50% dle CT vyšetření
- žádné nové příznaky aktivity nemoci

malá léčebná odpověď (MR)

- pokles monoklonálního IgM o více než o 25% a méně než o 50% oproti vstupní hodnotě před léčbou
- žádné nové příznaky aktivity nemoci

stabilní nemoc (SD)

- výchyly koncentrace monoklonálního IgM menší než o 25%, bez progresu lymfadenopatie, organomegalie, cytopenie nebo dalších příznaků nemoci

progrese nemoci

- vzestup koncentrace monoklonálního Ig nejméně o 25%, potvrzený dalším měřením
- nebo progresu klinicky důležitých příznaků vlivem progresu nemoci (anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfadenopatie/organomegalie) nebo symptomů (opakované teploty vyšší než 38,4 °C, noční poty, úbytek hmotnosti o více než 10%, zhoršení projevů hyperviskozity, kryoglobulinemie či amyloidózy, které zřetelně souvisejí s Waldenströmovou makroglobulinemií

nehodnotitelná odpověď

- v některých případech nejsou dostupná data dostačující pro vyhodnocení léčebné odpovědi; zvláště po purinových analogích nebo monoklonálních protilátkách dochází k opožděným odpovědím; proto panel stanovil, že pacient musí být sledován nejméně 3 měsíce po léčbě, než se výsledek léčby vyhodnotí jako no response

Pozn.: Po bortezomidových režimech byl popsán pokles monoklonálního IgM a vzestup míry infiltrace v kostní dřeni. To je typický případ nehodnotitelné léčebné odpovědi.

vinkristin a prednison), zakončeným v jednom případě vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací (melfalan 200 mg/m²) pro nedostatečnou léčebnou odpověď na režim R-CHOP. V jednom případě byl použit režim CHOP, bez rituximabu.

Celkem 2 nemocní měli režim VAD v rámci iniciální léčby, u 2 nemocných byl v rámci první linie léčby použit chlorambucil, v jednom případě byla použita kombinace COP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison).

Léčebné postupy použité v rámci léčby relapsů pak uvádí tab. 7.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk byla použita u 2 nemocných, u 1 v rámci léčby iniciální nemoci a v 2. případně při léčbě prvního relapsu, kdy po 3 cyklech R-CHOP nebylo dosaženo ani malé léčebné odpovědi.

Výsledky léčby

Výsledky léčby hodnotíme dle mezinárodních kritérií uvedených v tab. 6 [17,18]. Rozhodující je analýza monoklonálních imunoglobulinů [19].

Výsledky iniciální léčby shrnuje tab. 7. Z 19členného souboru má již 19 osob dokončenou léčbu první linie, kompletní remise (CR) byla dosažena pouze u 3 osob (15%). Dva pacienti, kteří dosáhli CR, byli léčeni chemoterapií R-FC, 1 pacient byl léčen chemoterapií VAD. Všichni 3 pacienti byli při poslední kontrole v květnu roku 2008 bez známek relapsu nemoci, intervalem sledování bylo 41, 20 a 19 měsíců (tab. 6).

Parciální remise byla dosažena u 12 z 19 osob (63%), malá léčebná odpověď u 2 nemocných a bez léčebné odpovědi po první iniciální chemoterapii (stabilní nemoc) byli 2 nemocní.

K relapsu došlo celkem u 5 nemocných. U 2 s relabující nemocí bylo iniciální léčbou dosaženo parciální remise, u 2 jen malé léčebné odpovědi a u 1 z těchto 5 nevedla iniciální léčba k žádné léčebné odpovědi. U 5 osob s relapsem nemoci byla v rámci iniciální léčby použita 1krát chemoterapie COP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison), 1krát chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin a dexametazon), 1krát chlorambucil a rituximab, 1krát R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, adriamycin vinkristin a prednison) a 1krát CHOP.

Všichni tito pacienti s relabující nemocí byli opětovně léčeni, jak dokumentuje tab. 8, a všichni z nich byli na živu při kontrole v květnu roku 2008.

Další maligní onemocnění bylo v průběhu léčby diagnostikováno celkem u 3 osob. V jednom případě to

Tab. 7. Výsledky iniciační léčby nemocných s Waldenströmovou makroglobulinemií.

Pacient, rok narození	Věk při zahájení léčby	Hb	Tr	β_2 -mikro	Léčba	M-IgM před terapií	M-IgM po ukončení terapie	Nejnižší hodnota M-IgM	Int. do nejnižšího IgM od ukončení terapie	Léčebná odpověď	TTP	Hb po terapii	Doba sledování
muž 1951	56	114	205	1,59	R-CHOP 6krát	50	10	10		PR	9+	165	9
muž 1944	60	105	401	2,17	FC 6krát	36,3	15,3	6,0	3	PR	45+	130	45
žena 1934	65	105	266	2,28	VAD 6krát	47,4	10	–	–	PR	9	118	102
muž 1941	59	119	219	2,15	R-FC 6krát	40,5	16	6,4	8	PR	53+		53
muž 1931	75	103	184	2,77	CHOP 6krát	33,9	26,8	–	–	MR	14	–	26
muž 1948	50	52	46	3,4	R-CHOP 6krát	18,8	15,9	–	–	SD	69		121
žena 1934	71	91	204	2,21	FC 5krát	42,7	17,4	10,1	7	PR	36+	107	36
muž 1950	57	96	121	2,28	VAD 6krát	57	0,0	–	–	CR	19+	159	19
žena 1934	71	92	496	6,98	FC 6krát	12,8	0,0	–	–	CR (MDS)	41+	106	41
muž 1956	51	49	51	2,55	R-CHOP + 200 mg melfalan	48,3	12	–	–	PR	7+	116	7
muž 1928	78	91	175	2,45	leukeran	22,8	21,6	–	–	SD	20+	113	20
žena 1950	56	108	163	2,18	R-FC 2krát	32,0	20	12,2	8	PR	24+	130	24
muž 1954	52	129	134	2,75	R-FC 6krát	16,4	7,2	0,0	12	CR	20+	140	20
žena 1940	66	77	32	2,1	R-FC 2krát	39,7	26,3	13,2	16	PR	24+	142	24
muž 1940	63	99	225	2,94	R-FC 6krát	32,2	17	12	5	PR	17+	119	13
žena 1931	70	99	234	3,41	R leukeran	36	14,5	9,5	9	PR	21	132	95
muž 1947	57	88	99	–	R-FC 6krát	40	16	–		PR	20, exit. AML		20
muž 1949	55		–	–	R-FC 5krát	48	–	9,2	–	PR	21 exit Ca recta		
žena 1952	52	68	223	–*	COP 6krát	–	–	–	–	MR	42	–	46

Hb – hemoglobin, tr – trombocyty, M-IgM – kvantita monoklonálního imunoglobulinu, hodnocení denzitometrické, β_2 -mikro – β_2 -mikroglobulin, TTP – time to progression – je interval od zahájení léčby do známek progresu nemoci, byť tyto známky ještě nemusí být důvodem k zahájení léčby, R-FC – rituximab, fludarabin cyklofosfamid, COP – cyklofosfamid, vinkristin, prednison, VAD – vinkristin, adriamycin, dexametazon, CHOP – cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin prednison, AML – akutní myeloidní leukemie

Tab. 8. Léčba nemocných s relapsem Waldenströmovy makroglobulinemie.

Rok narození a věk při zahájení léčby	β_2 -mikro	Léčba I. linie	Léčebná odpověď	Léčba II. linie	Léčebná odpověď	Léčba III. linie	Léčebná odpověď	Léčba IV. linie	Doba sledování
žena 1934, 65 let	2,28	VAD XI/1999–V/2000	PR	leukeran prednison 26. 1. 2001 8. 1. 2003	MR	F IV/2004–VIII/2004	MR	zatím ne	102+
muž 1931, 75 let	2,77	CHOP 6krát III/2006–V/2006	MR	3krát FC VII/2006–IX/2006	MR	R-C IX/2007–XII/2007	PR	zatím ne	26+
muž 1948, 50 let	3,4	R-CHOP 6krát IV/1998–X/1998	SD	5krát R-FC IV/2007–VIII/2007	PR			zatím ne	121+
žena 1931, 70 let	3,41	R leukeran VI/2001–V/2002	MR	R-CP IV/2003–VIII/2003	PR	5krát VAD IV/2004–I/2005	PR	R-CHOP XI/2007–III/2008, dosaženo PR	83+
žena, 1952, 52 let	ns	6krát COP II/2004–VIII/2004	–MR	II/2008 3krát R-CHOP a pro rezistenci vysokodávkovaná chemoterapie	léčba běží	zatím ne		zatím ne	51+

R-FC – rituximab, fludarabin, cyklofosfamid, COP – cyklofosfamid, vinkristin, prednison, VAD – vinkristin, adriamycin, dexametazon, CHOP – cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin prednison

byl kolorektální karcinom, v druhém akutní myeloidní leukemie a ve třetím myelodysplastický syndrom (MDS). Všichni tito nemocní byli léčeni chemoterapií R-FC. První dva, pacient s kolorektálním karcinomem a pacient s akutní myeloidní leukemií, zemřeli 20 a 21 měsíců od zahájení léčby WM. Pacientka s MDS nemá v kostní dřeni stopy lymfoplazmocytárního lymfomu a má negativní imunofixace, tedy splňuje kritéria CR a při poslední kontrole byla 41 měsíců od zahájení léčby stále bez známek recidivy nemoci s anémií při MDS.

Důležité je, že i dosažení MR je mnohdy přínosem, protože dosažení i této malé léčebné odpovědi je spojeno s vzestupem koncentrace hemoglobinu, proto jeho hodnotu před léčbou a po léčbě v tabulce také uvádíme.

Medián remise a medián celkového přežití nelze pro krátkou dobu sledování uvést.

Diskuze

Waldenströmová makroglobulinemie pro svou nízkou incidenci je jen vzácně předmětem prospektivních randomizovaných studií, poznatky o její léčbě jsou získávány z menších studií a popisů případů. Poslední velkou analýzou prognostických faktorů je studie Mayo clinic. V letech 1960 a 2001 registrovali 337 pacientů. Medián přežití od stanovení diagnózy byl 6,4 roku. Medián disease specific survival byl však 11,2 roky [20].

Vzhledem k tomu, že osoby s asymptomatickou Waldenströmovou chorobou nemají důvod navštěvovat lékaře, a pokud je náhodou z jiného důvodu provedeno biochemické vyšetření a nakonec detekce monoklonálního imunoglobulinu typu IgM, může být tento nemocný veden pod diagnózou monoklonální gamapatie nejasného významu typu IgM (po staru benigní IgM gamapatie). Jedině trepanobiopsie s histologickým nálezem lymfoplazmocytárního lymfomu může změnit tuto diagnózu z MGUS typu IgM na asymptomatickou Walden-

strömovu makroglobulinemii. U asymptomatických osob však obvykle není důvod provádět tento invazivní výkon, a proto počet osob s asymptomatickou formou Waldenströmovy makroglobulinemie je jistě falešně nižší. Na našem pracovišti máme pouze 5 osob sledovaných s diagnózou asymptomatické Waldenströmovy makroglobulinemie a ty nejsou zahrnuty do této analýzy.

Pro Waldenströmovu makroglobulinemii je charakteristická pestrost klinických příznaků [6–13]. Nejčastější indikací k léčbě byla v našem souboru anémie (tab. 4). Hodnoty hemoglobinu pod 100 g/l mělo 11 z 19 nemocných a nebyla zjištěna žádná jiná příčina chudokrevnosti. Trombocytopenie s hodnotou trombocytů pod $100 \times 10^9/l$ byla méně častá, jen u 4 z 19 nemocných. Pouze v jednom případě byla anémie podmíněna autoprotilátkami, u ostatních jsme za příčinu považovali infiltraci kostní dřene lymfoplazmocytárním lymfomem.

Na druhém místě v četnosti příznaků nemoci byla hyperviskozita s klasickými příznaky: krvácení z nosu, dásní, zvýšená únava, zhoršený zrak a změny na očním pozadí typu **fundus paraproteinemicus**. S výjimkou jednoho nemocného, který měl příznaky hyperviskozity již při 37 g/l monoklonálního IgM, ostatní nemocní s příznaky hyperviskozity měli koncentraci monoklonálního IgM nad 40 g/l. U těchto nemocných byly provedeny léčebné výměnné plazmaferézy s velmi dobrou odpovědí. Účinnost výměnné plazmaferézy není samozřejmě lineární, takže při výměně jednoho celého tělesného objemu plazmy dojde ve skutečnosti k nahrazení (výměně) přibližně jen 63 % původní plazmy, 37 % původní plazmy zůstává dále v oběhu. Stejně poměry samozřejmě platí i pro látky v plazmě přítomné, tedy i pro paraprotein. Pokládáme za vhodné zdůraznit, že pro dostatečnou účinnost léčby pomocí plazmaferézy je vhodné a potřebné při jedné proceduře vyměnit objem odpovídající 1,0–1,3násobku celkového

objemu plazmy pacienta. U IgM paraproteinemii se nachází většina patologického imunoglobulinu v krevním oběhu, takže pro významnou a účinnou redukci symptomů vyplývajících z paraproteinemie stačí obvykle jedna léčebná plazmaferéza, dvě plazmaferézy po sobě pak zajistí velmi uspokojivý pokles paraproteinu. Pokud pacient nereaguje dostatečně na systémovou terapii, pak je možné pomocí výměnných velkoobjemových plazmaferéz prováděných ve 2–3týdenních odstupu udržovat přijatelnou hladinu paraproteinu i po několik měsíců.

Osteolytická destrukce skeletu je u Waldenströmovy makroglobulinemie popisována jen výjimečně, nicméně v našem souboru byla přítomna u 3 z 19 (15 %) osob. Vzhledem k vzácnosti nemoci jsme v literatuře nenalezli údaj o frekvenci osteolýzy. Na možnost osteolýzy je nutno proto myslet a cíleně ji vyhledávat, aby se včasnou léčbou (bisfosfonáty, případně operační léčbou) předešlo vzniku patologické fraktury.

Kryoglobulinemie může dominovat symptomům Waldenströmovy makroglobulinemie. V našem souboru jsme ji zastihli 2krát (10 %). U jednoho nemocného se podílela spolu s hyperviskozitou na velmi špatném hojení poranění DK kosou, pro něž chodil nemocný na převazy téměř 1/2 roku. V druhém případě se kryoglobulinemie projevovala jak klasickými příznaky – lividním zbarvením aker v chladu, tak projevy vaskulitidy s drobnými krvácivými projevy typu purpury. V případě kryoglobulinemie I. typu dochází ke gelifikaci bílkovin v chladu, a tím k oblenění průtoku, v případě kryoglobulinemie II. typu však dochází v chladu k vazbě molekuly IgM na molekuly IgG a ke vzniku imunokomplexů, které pak způsobují vlastní projevy nemoci [7].

Pro mnohočetný myelom a chronickou B-lymfatickou leukemii je typické (diagnostické) snížení polyklonálních imunoglobulinů. U Waldenströmovy makroglobulinemie se snížení imunoglobulinů typu IgG a IgA neuvádí

jako typický znak. V našem souboru jsme však pozorovali u 7 z 19 (36%) snížení IgA a u 6 z 19 (31%) snížení IgG pod dolní fyziologickou hranici (tab. 5).

Hodnoty imunoglobulinů typu IgG a IgA se obvykle v průběhu léčby dále snižovaly a tito pacienti měli frekvencovanější záněty dominantně respiračního traktu.

U dvou nemocných, kteří měli ukončenou léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie, byly infekce dýchacích cest tak časté, že jim bylo nutno podávat nitrožilně koncentráty imunoglobulinů v dávce 10 g 1krát za měsíc. Tato substituce zmenšila frekvence infekcí, a pokud i při substituci vznikly, měly lehčí průběh.

Pro léčbu Waldenströmovy nemoci uvádějí současná doporučení všechny dostupné léčebné postupy jako vhodné, protože nízká incidence brání tvorbě prospektivních randomizovaných studií, a tedy srovnávání léčebných postupů [14,15,20–25]. Přehled publikovaných léčebných postupů a jejich účinnosti jsme uvedli v samostatném sdělení [16].

Lze však říci, že purinová analoga dosahují vyšší počet léčebných odpovědí, a tak, podobně jako u chronické lymfatické leukemie, se velké oblibě těší kombinace alkylačních látek s purinovými analogy a rituximabem. V našem souboru proto převládá léčba R-FC, kterou považujeme za velmi účinnou a dobře tolerovanou, stejná efektivita se uvádí také u kombinací založených na 2-chlordeoxyadenosinu.

V posledních letech však byla publikována pozorování o zvýšeném výskytu MDS či AML po této léčbě [26,27]. V našem souboru jeden nemocný zemřel na AML a jedna pacientka, ač v kompletní remisi dle negativní imunofixace a nepřítomnosti lymfoplazmocytyárního lymfomu v kostní dřeni, má sekundární MDS, takže incidence sekundárních krevních nemocí u osob léčebných iniciálně fludarabinovým režimem je 20% (2 z 10), v celém souboru pak 2 z 19.

Léčba Waldenströmovy makroglobulinemie má 2 zvláštnosti. Jednou je dočasný vzestup monoklonálního IgM při monoterapii rituximabem [28]. Vzhledem k tomu, že jsme nepoužili samotný rituximab, jsme tuto odchylku nepozorovali.

Druhou zvláštností je dosažení maximální léčebné odpovědi v intervalu více měsíců od ukončení léčby založené na fludarabinu, a to nejen z hlediska poklesu monoklonálního IgM, ale také z hlediska vzestupu hodnot krevního obrazu [29]. V našem souboru tuto opožděnou maximální léčebnou odpověď za ukončením léčby máme dokumentovanou u 5 z 10 nemocných léčených fludarabinovým režimem s mediánem intervalu od ukončení léčby do maximálního poklesu monoklonálního IgM 8,5 (5–16) měsíce. Např. u ženy narozené roku 1940 došlo po dvou cyklech redukovaného R-FC k závažné neutropenii, infekci paranasálních sinů a orbity s nutností enukleovat oko. Proto byla léčba zastavena a po 16 měsících se tato žena poklesem paraproteinu pod 50% výchozí hodnoty a normalizací krevního obrazu dostala do parciální remise. To je nutno mít na paměti a závěry o hloubce dosažené léčebné odpovědi u Waldenströmovy makroglobulinemie dělat až po více měsících od ukončení léčby.

Vysokodávkovaná chemoterapie je testována v rámci klinických studií jako iniciální léčba, jako standardní postup je doporučována pro relabující nebo refrakterní nemocné [30–32]. V našem souboru jsme vysokodávkovanou chemoterapii použili 2krát. V rámci léčby první linie to bylo 1krát, když po 3 cyklech chemoterapie R-CHOP nebyla zřetelná léčebná odpověď a 1krát ve stejné situaci v rámci léčby 2. linie, kdy po 3 cyklech chemoterapie nedošlo ani k minimální léčebné odpovědi. Pro úspěšnost sběru PBSC je tedy chemoterapie R-CHOP výhodnější než R-FC, protože sběry po R-CHOP jsou, na rozdíl od FC režimu, bezproblémové.

Doporučujeme proto u pacientů, u nichž by byla tato léčba možná,

upřednostnit chemoterapii R-CHOP před R-FC, aby bylo možné při malé léčebné odpovědi provést sběr PBSC: po něm je možné buď ihned navázat vysokodávkovanou chemoterapií, nebo podat R-FC a vysokodávkovanou chemoterapii ponechat až po případ neúspěchu či dalšího relapsu.

Závěr

Waldenströmová makroglobulinemie patří mezi indolentní lymfoproliferativní nemoci s velmi dobrou prognózou a velmi nízkou incidencí. Pro její iniciální i následnou léčbu lze volit více léčebných alternativ. Zásadní je však vždy zvážit, zda by u nemocného v případě rezistence na podanou terapii připadala v úvahu vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací, a pokud ano, volit léčbu tak, aby byl sběr kmenových krvetvorných buněk z periferní krve úspěšný a teprve později podávat léčebné režimy s purinovými analogy, po nichž je obvykle nemožné provést úspěšný sběr kmenových krvetvorných buněk.

Waldenströmová makroglobulinemie neznamena však pouze hyperviskozitu a cytopenii. Chceme upozornit na to, že i tato nemoc občas způsobuje maligní osteolýzu, a je tedy třeba postupovat jako u mnohočetného myelomu. Mnohdy již iniciálně mají nemocní velmi nízké koncentrace polyklonálních imunoglobulinů již před léčbou, po léčbě jsou obvykle ještě nižší a souvisí se závažnými infekcemi, s nimiž je třeba v průběhu léčby, ale i po jejím ukončení bojovat.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome? Acta Med Scand 1944; 117: 217–247.
2. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinaemia. Consensus panel recommendation from the Second International Workshop on Waldenström's

macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 567–584.

3. Desikan KR, Li Z, Jaganath S. Waldenströms makroglobulinemia: current therapy and future approaches. *BioDrugs* 2002; 16: 201–207.

4. Klán J, Doležalová I, Pelíšková D et al. Waldenströmová makroglobulinémie jako model imunopatologie ve stáří. *Geriatrics* 2004; 10: 18–27.

5. Klán J, Topinková E, Pelíšková D et al. Waldenströmová makroglobulinémie v geriatrické praxi. *Čas Geriat Rev* 2004; 2: 40–44.

6. Cerna M, Risik K, Jakubikova N. Lymfoplazmocytoïdní imunocytom – Waldenströmová choroba s postihnutím plic. *Stud Pneumol Phtiseol CS* 1989; 49: 198–202.

7. Adam Z, Šmardová J, Ščudla V. Waldenströmová makroglobulinemie – klinické projevy, diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. *Vnitř Lék* 2007; 53: 1325–1337.

8. Malý J, Tichý M, Blaha M et al. A case of acute Waldenström macroglobulinemia. *Sbor Ved Praci Lék Fak Univ Karlovy Hrad Kr* 1983; 26: 165–173.

9. Pozdechova A, Virsik K, Tichá M et al. Intrathorakálne prejavy Waldenströmovej makroglobulinémie. *Stud Pneumol Phtiseol CS* 1980; 40: 599–604.

10. Rencová E, Malý J, Bláha M et al. Dynamika sítnicových změn v závislosti na léčbě Waldenströmovy choroby. *Čs Oftal* 1993; 49: 3–7.

11. Schimonová M, Zatloukal P, Havlíček F et al. Amyloidóza plic při Waldenströmově chorobě. *Stud Pneumol Phtiseol* 1998; 58: 72–74.

12. Wicklund MP, Kissel JT. Paraproteine-mic neuropaty. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3: 147–156.

13. Weide R, Heymanns J, Koppler H. The polyneuropathy associated with Waldenström's macroglobulinaemia can be treated effectively with chemotherapy and anti CD20 monoclonal antibody. *Brit J Haematol* 2000; 109: 838–841.

14. Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K et al. Treatment recommendation in Waldenström's macroglobulinaemia. Con-

sensus panel recommendation from the second international workshop on Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 121–126.

15. Johnson SA, Birchall J, Luckie C et al. Guidelines on management of Waldenström's macroglobulinemia. *Brit J Haematol* 2006; 132: 687–697.

16. Adam Z, Ščudla V, Krejčí M et al. Léčba Waldenströmovy makroglobulinemie a léčba nemocí způsobených monoklonálním gamaglobulinem. *Vnitř Lék* 2008; 54: 68–83.

17. Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinaemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6: 380–383.

18. Weber D, Treon SP, Emmanouilides Ch et al. Uniform response criteria in Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 127–131.

19. Tichý M. Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů). *Český Těšín: Finidr* 1997.

20. Ghobrial IR, Fonseca R, Gertz MA et al. Prognostic model for disease specific and overall mortality newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström's macroglobulinaemia. *Brit J Haematol* 2006; 133: 158–1654.

21. Weber DN, Dimopoulos MA, Dellasale J. 2-chlordeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 243–247.

22. Zinzani PL, Gherlinzon F, Bendandi M et al. Fludarabine treatment in resistant Waldenström's macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 1995; 54: 120–123.

23. Treon SP, Tournihac O, Branagan AR et al. Clinical response to sildenafil in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2004; 5: 205–207.

24. Björkholm M. Treatment options in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2004; 5: 155–162.

25. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinaemia. *Blood* 2006; 107: 3442–3446.

26. Bowcock SJ, Rassam SM, Lim Z et al. High incidence of therapy related myelodysplasia and acute leukemia in general hematology clinic patients treated with fludarabine and cyclophosphamide for indolent lymphoproliferative disorders. *Brit J Haematol* 2006; 134: 242–243.

27. 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* 2008 (Suppl 2); 95: abstr. WM3.10.

28. 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.

29. Giudice I, Matutes E, Osuji N et al. Delayed response to fludarabine in lymphoplasmocytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia. *Hematologia* 2005; 90: 268–270.

30. Anagnostopoulos A, Parameswaran N, Waleska HH et al. Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Biology Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 845–854.

31. Han PN. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 845–854.

32. Yang L, Wen B, Li H et al. Autologous peripheral stem cell transplantation for Waldenström's macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 929–930.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 1. 7. 2008

Přijato po recenzi: 31. 8. 2008

www.csnn.eu