

Léčebná kombinace obinutuzumabu, bendamustinu a dexametazonu dosáhla u pěti pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií hlubší léčebné odpovědi než předchozí linie léčby

The treatment combination of obinutuzumab, bendamustine and dexamethasone achieved a deeper response than the previous line of treatment in five patients with Waldenström's macroglobulinemia

Adam Z., Pour L., Krejčí M., Sandecká V., Štork M., Boichuk I., Král Z.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Rituximab je již standardní součástí léčby pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM). U malé části pacientů se vůči němu však v průběhu podávání rozvine intolerance nebo je léčba málo účinná. U těchto pacientů stojíme před otázkou, zda a s jakým výsledkem lze použít jinou anti-CD20 monoklonální protilátku. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2020–2022 jsme podali u pěti pacientů s WM novou anti-CD20 monoklonální protilátku obinutuzumab v kombinaci s bendamustinem a dexametazonem. Všichni pacienti dokončili osm cyklů uvedené léčby. U dvou z nich se jednalo o léčbu 2. linie, u dalších dvou o léčbu 3. linie a u jednoho pacienta byla tato léčba podána v rámci 4. linie. U žádného pacienta jsme nepozorovali signifikantní toxicitu (grade III a IV). **Výsledky:** U všech pěti pacientů bylo dosaženo hlubší léčebné odpovědi (1× kompletní odpověď, 4× velmi dobrá částečná odpověď) než v přechozích liniích léčby. Při mediánu sledování po ukončené léčbě 30 měsíců (rozmezí 28–48) relabovala nemoc pouze u jednoho pacienta, u ostatních trvá remise. **Závěr:** Obinutuzumab v kombinaci s bendamustinem je velmi účinnou alternativou léčby WM. U popsanych pěti pacientů dosáhl obinutuzumab s bendamustinem a dexametazonem hlubší léčebné odpovědi než předchozí léčebné linie. Obinutuzumab představuje lék, který pro vybrané pacienty s WM bude velkým přínosem.

Klíčová slova

Waldenströmova makroglobulinemie – obinutuzumab – bendamustin

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

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

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

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



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,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2024

Přijato/Accepted: 1. 10. 2024

doi: 10.48095/ccko2024427

Summary

Background: Rituximab is already a standard part of the treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia. However, a small proportion of patients develop intolerance to rituximab during administration or the treatment is not very effective. In these patients, we are faced with the question of whether another anti-CD20 monoclonal antibody can be used and what result will be achieved. **Patient population and methods:** Between 2020 and 2022, we administered the new anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab in combination with bendamustine and dexamethasone in five patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM). All patients completed eight cycles of the indicated treatment. Two of them received second-line treatment, another two received third-line treatment, and one patient received this treatment as part of fourth-line treatment. We did not observe significant toxicity (grade III and IV) in any patient. **Results:** All five patients achieved a deeper treatment response (once complete response, 4-times very good partial response) than in previous lines of treatment. At a median follow-up after treatment of 29 months (range 28–48), the disease relapsed in one patient only, the others are in remission. **Conclusion:** Obinutuzumab in combination with bendamustine is a very effective treatment alternative for WM. In the described five patients, obinutuzumab with bendamustine and dexamethasone achieved a deeper therapeutic response than the previous treatment lines. Obinutuzumab represents a drug that will be of great benefit to selected patients with WM.

Key words

Waldenström macroglobulinemia – obinutuzumab – bendamustine

Úvod

Waldenströmová makroglobulinemie (WM) patří dle morfologické klasifikace do skupiny chorob zvané low-grade lymfoproliferace nebo též nízce agresivní lymfoproliferace, podobně jako chronická lymfatická leukemie či folikulární lymfom. WM je podstatně vzácnější než tyto dvě jmenované nemoci. Její incidenci v ČR neznáme, ale v USA byla dle analýzy z roku 2023 incidence WM u bělošské populace stanovena na 0,74/100 000 [1]. To je podstatně více, než uváděly předchozí analýzy. Rituximab je naštěstí již schválenou standardní součástí kombinací používaných pro WM. Klinická praxe však ukázala, že část pacientů má vůči rituximabu intoleranci nebo ji postupně během prvních podání rozvine, takže tito nemocní nemohou z léčby rituximabem profitovat. Alternativou jsou další anti-CD20 protilátky, které jsou dnes dostupné. Přehled léčebných možností u WM v roce 2023 byl zveřejněn v časopise Klinická onkologie [2].

Cílem tohoto článku je shrnout výsledky léčby kombinací obinutuzumab, bendamustin a dexametazon u pěti pacientů s WM, která proběhla v letech 2020–2022, a připojit publikované zkušenosti s preparátem obinutuzumab u chorob ze skupiny nízce agresivních lymfoproliferací, mezi něž WM patří. Do září 2024 je v databázi PubMed pouze jedna publikace popisující léčbu WM kombinací obinutuzumabu, v tomto případě v kombinaci s idelalisibem.

Soubor pacientů a metody

V letech 2020–2022 ukončilo na našem pracovišti pět pacientů léčbu WM kombinací obinutuzumabu, bendamustinu a dexametazonu. Tito pacienti pak byli pravidelně sledováni na naší ambulanci. Jedná se o čtyři ženy a jednoho muže. Medián věku pacientů, v němž byla zahájena léčba WM, je 66 (49–78) let. Dvě pacientky byly léčeny obinutuzumabem a bendamustinem v rámci 2. linie léčby, poté co v léčbě 1. linie se objevila intolerance rituximabu. Dvě pacientky měly dvě přechodí linie léčby a jedna pacientka měla tři předchozí linie léčby. Složení přechodících linií léčby dokumentuje tab. 1.

Obinutuzumab jsme podávali v celkové dávce 1 000 mg. První aplikace obinutuzumabu byla rozložena do dvou dnů. První den dostali pacienti 100 mg obinutuzumabu a druhý den pak zbývajících 900 mg. První aplikace obinutuzumabu proběhla za hospitalizace, pro jistotu byli pacienti sledováni na JIP, a další aplikace již probíhaly ambulantně s jednorázovou aplikací celé dávky. Obinutuzumab jsme podávali u pacientů s WM vždy 1× měsíčně, celkem osm cyklů. Kumulativní dávka obinutuzumabu byla tedy 8 000 mg.

Bendamustin jsme podávali našim pacientům v dávce 70 mg/m² ve formě nitrožilní infuze vždy v 1. a 15. den 28denního cyklu. Každý pacient dostal celkem osm těchto cyklů.

V tab. 1 jsou uvedeny předchozí léčebné linie i maximální dosažené léčebné odpovědi po každé linii. Léčba

obinutuzumabem, bendamustinem a dexametazonem dosáhla hlubší léčebné odpovědi, než bylo dosaženo v přechodících léčebných liniích. Při mediánu sledování 30 měsíců došlo pouze u jednoho pacienta k relapsu nemoci, u ostatních čtyř trvá remise nemoci.

Do tab. 2 jsme uvedli některé laboratorní parametry sledované v průběhu léčby obinutuzumabem a bendamustinem. Po ukončení léčby hodnoty koncentrace monoklonálního imunoglobulinu dále klesají.

Diskuze

V diskuzi se zaměříme pouze na přínos monoklonálních anti-CD20 protilátek pro léčbu WM. Globální informace o současné léčbě WM jsme uvedli v jiné publikaci [2]. Vývoj zkušeností s novějšími anti-CD20 monoklonálními protilátkami u jiných low-grade lymfoproliferací nás inspiroval k jejich použití právě pro léčbu progredujících forem WM.

Rituximab je používán již více než 20 let. Pro klinickou praxi byl schválen Agenturou pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) v listopadu 1997 a Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency – EMA) v červnu 1998.

Pro pacienty s WM je rituximab standardně podáván s bendamustinem a dříve byl také používán s cyklofosfamidem [3,4].

V dalších letech byly jednak testovány protilátky s jiným cílem, a to s navázaným toxinem nebo bez něj, a jednak probíhaly snahy o optimalizaci anti-

Tab. 1. Pacienti, kteří netolerovali rituximab a byla pro ně použita kombinace obinutuzumab, bendamustin a dexametazon.

Pacient, rok narození a věk při zahájení léčby WM	Předchozí linie léčby, počet cyklů a léčebná odpověď	Datum léčby obinutuzumab + bendamustin + dexametazon, počet cyklů a léčebná odpověď	Trvání léčebné odpovědi (měsíce)
muž, 1954, 66 let	1. linie: 3. až 10. 2019: RCD rituximab s narůstající intolerancí jen do 3. cyklu, od 4. do 8. cyklu jen CD bez rituximabu, efekt: PR 2. linie: 7. 2020 až 1. 2021 8 cyklů bendamustin + dexametazon, efekt: PR	6. 2021 až 3. 2022, 8 cyklů, efekt: VGPR	26 relaps WM 5. 2024, k datu 8. 2024 pacient žije zatím bez léčby
žena, 1950, 71 let	1. linie: 12. 2020 až 5. 2021 rituximab + bendamustin + dexametazon, pro intoleranci rituximabu od 2. do 4. cyklu jen bendamustin + dexametazon, 4. cyklem léčba ukončena, efekt: MR	6. 2021 až 2. 2022, 8 cyklů, efekt: PR při ukončení léčby, později VGPR	30+ k datu 8. 2024 stále trvá VGPR
žena, 1941, 78 let	1. linie: 9. 2019 až 3. 2020 RCD, pro alergii od 3. do 7. cyklu bez R, pouze cyklofosamid + kortikoidy, efekt: PR	8. 2021 až 3. 2022, 8 cyklů, efekt: CR	29+ k datu 8. 2024 stále trvá CR
žena, 1950, 56 let	1. linie: 5. 2006 až 8. 2006 2× R-FLU-Cy s intolerancí R 2. linie 11. 2012 až 6. 2013, 8× CVD, efekt: PR 3. linie: 7. 2017 až 11. 2017 5× bendamustin + dexametazon, efekt: PR	1. 2020 až 8. 2020 8 cyklů, efekt: VGPR	48+ k datu 8. 2024 stále trvá VGPR
žena, 1964, 49 let	1. linie 7. až 10. 2013 R-CHOP intolerance rituximabu, od 2. do 4. cyklu jen CHOP, 4. cyklem léčba ukon- čena, efekt: PR 2. linie 11. 2018 až 3. 2019, 5× bendamustin a dexametazon, efekt: PR	5. 2020 až 12. 2021, 8 cyklů, efekt: VGPR	32+ k datu 8. 2024 stále trvá VGPR

CR – kompletní remise, MR – minimální léčebná odpověď, PR – parciální remise, RCD – rituximab, cyklofosamid, dexametazon, R-CHOP – rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin a prednison, R-FLU-Cy – rituximab, fludarabin, cyklofosamid, VGPR – velmi dobrá parciální remise, WM – Waldenströmova makroglobulinemie

-CD20 monoklonální protilátky s cílem zvýšit vazebnou kapacitu na CD20 antigen, nebo zvýšit aktivitu této protilátky.

Ofatumumab byl syntetizován tak, aby se vázal na nový membránový epitop, a tedy vedl k výraznější, na komplementu závislé cytotoxicitě ve srovnání s rituximabem [5]. Ale i přes vyšší vazebnou kapacitu nebyla v rámci srovnávací studie u pacientů s folikulárním lymfomem prokázána superiorita ofatumumabu nad rituximabem. Podání ofatumumabu se nicméně objevilo v doporučení pro léčbu WM z roku 2016 [6] a v odborné literatuře je několik publikací, které pozitivně hodnotí použití této látky u pacientů s WM a pro léčbu těchto pacientů ji doporučují [7–9].

Další testovanou látkou byl obinutuzumab. Agenturou FDA byl schválen v listopadu 2013 a Agenturou EMA v květnu 2014 v kombinaci s chlorambucilem pro léčbu dříve neléčených pacientů s chronickou B-lymfocytární leukémií. V únoru 2016 byl také obinutuzumab schválen Agenturou FDA pro léčbu refrakterních folikulárních lymfomů v kombinaci s bendamustinem na základě studie GADOLIN [10]. Opět byl tedy schválen pro dvě relativně časté nemoci ze skupiny low-grade lymfoproliferací, zatímco WM zase zůstala stranou zájmu těchto studií jako „orphan disease“.

Obinutuzumab je typ II anti-CD20 protilátky s nižší cytotoxicitou závislou na komplementu, ale s větší intenzitou

buněčné cytotoxicity závislé na protilátce. Obinutuzumab je *in vitro* více účinný než rituximab [11,12]. Srovnávací studie rituximabu, ofatumumabu a obinutuzumabu provedené *in vitro* a na xenograftovém modelu uvádějí, že právě obinutuzumab je z těchto tří anti-CD20 monoklonálních protilátek nejúčinnější [12].

V případě CLL a folikulárního lymfomu je na rozdíl od WM již hodně klinických studií publikovaných *in extenso*, popisujících úspěšné použití obinutuzumabu. Pro rozhodování o léčbě jsou vždy nejdůležitější velké srovnávací studie, a proto stručně uvedeme jejich výsledky.

V rámci randomizované studie fáze II GAUSS byla srovnána monoterapie obi-

Tab. 2. Vývoj laboratorních parametrů při léčbě obinutuzumab, bendamustinu a dexametazonu. Uvedeny jsou laboratorní hodnoty před zahájením této léčby a po jejím ukončení a také nejnižší hodnota M-IgM při sledování po léčbě.

	M-IgM před léčbou (g/l)	M-IgM při ukončení léčby (g/l)	Nejnižší hodnota M-IgM po léčbě	Hb před léčbou (135–175 g/l)	Hb po léčbě (g/l) (135–175 g/l)	CRP před léčbou (0–5 mg/l)	CRP po léčbě (0–5 mg/l)	K/L před léčbou 0,26–1,65	K/L po léčbě 0,26–1,65	Léčebná odpověď
muž, 1954	16	1,5	1,2	116	136	6	4,4	12,5	1,31	VGPR
žena, 1950	12,8	2,8	1	115	134	4,1	3,9	2,27	3,9	PR, později VGPR
žena, 1941	9,3	imuno-fixace negativní	imuno-fixace negativní	118	151	41	6,9	1,68	1,22	CR
žena, 1950	8,6	pod možností kvant. detekce, imuno-fixace pozitivní	imuno-fixace pozitivní	85	130	28	3,6	0,4	0,36	VGPR
žena, 1964	8,9	pod možností kvant. detekce, imuno-fixace pozitivní	imuno-fixace pozitivní	101	118	16	3,8	48,1	3,8	VGPR

FLC K/L – poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinů kappa/lambda v séru, Hb – hemoglobin v séru, kvant. – kvantitativní, M-IgM – monoklonální imunoglobulin typu IgM, stanovení elektroforézou a denzitometrie

nutuzumabem a rituximabem. V tomto prvním randomizovaném srovnání byla testována monoterapie obinutuzumabem anebo rituximabem u 175 nemocných s relabujícími indolentními lymfomy po předchozí léčbě kombinovanými režimy s rituximabem. Pacienti dostali v týdenních intervalech čtyři infuze buď rituximabu v dávce 375 mg/m², nebo obinutuzumabu (1 000 mg celková dávka). Po ukončení těchto čtyř aplikací dostávali pacienti s léčebnou odpovědí stejnou látku v rámci udržovací léčby ve dvouměsíčních intervalech po dobu 2 let. V podskupině pacientů s folikulárním lymfomem (n = 149) byla celková léčebná odpověď (overall response rate – ORR) o 11 % vyšší po obinutuzumabu než po rituximabu, a sice 44,6 vs. 33,3 %, (p = 0,08). Tento výsledek byl zřetelný v celé skupině pacientů, v níž nezávislý panel hodnotitelů prokázal vyšší ORR po obinutuzumabu (44,6 %) než po rituximabu (26,7 %) (p = 0,01). Uvedené rozdíly se však nepromítly do zlepšení

bezpříznakového přežití (progression-free survival – PFS) [13].

V klinické studii fáze III GALLIUM bylo randomizováno 1 202 pacientů s folikulárními lymfomy do skupiny léčené standardní chemoterapií buď s klasickou dávkou rituximabu, nebo s klasickou dávkou obinutuzumabu. Obinutuzumab byl v této studii podáván v 1. cyklu 1., 8. a 15. den v dávce 1 000 mg a pak vždy 1. den dalšího cyklu. Rituximab byl podáván v standardní dávce 375 mg/m² 1. den každého cyklu. První hodnocení, které bylo provedeno při mediánu sledování 34,5 měsíce, prokázalo, že chemoterapie v kombinaci s obinutuzumabem měla lepší výsledky, nižší riziko progresu a nižší riziko úmrtí než chemoterapie v kombinaci s rituximabem. Tříleté PFS bylo 80,0 % při použití obinutuzumabu vs. 73,3 % při použití rituximabu [14].

Stejně tak další analýza stejné studie publikovaná s mediánem sledování 41,1 měsíce prokázala, že PFS bylo delší

ve skupině s obinutuzumabem a chemoterapií ve srovnání se skupinou léčenou rituximabem a chemoterapií. Signifikantní rozdíly v délce celkového přežití (overall survival – OS) nebyly ve studii GALLIUM prokázány [15,16].

Pozitivní hodnocení obinutuzumabu u low-grade lymfomů (folikulární lymfom) a dobrou efektivitu další publikace jen potvrdily [17–21].

Do skupiny low-grade lymfomů patří také chronická lymfatická leukemie (CLL), u níž byl také srovnáván obinutuzumab s rituximabem v rámci německé studie CLL11. V této studii byla použita pro pacienty s CLL vyšší dávka rituximabu 500 mg/m², nikoliv standardní dávka 375 mg/m². Obinutuzumab byl použit v klasické dávce 1 000 mg pro jedno podání. Lepší výsledky měla skupina léčená obinutuzumabem a chlorambucilem ve srovnání se skupinou léčenou rituximabem a chlorambucilem [22].

Obinutuzumab byl pochopitelně také testován u difuzního velkobuněčného

Tab. 3. Klinické studie, které měly za cíl srovnat účinnost s obinutuzumabu vs. rituximabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií.

Studie, autor	Diagnóza	Počet pacientů	Léčba	ORR %	CR %	PFS
GAUSS, Sehn et al. [13]	Relabující indolentní lymfomy	175	obinutuzumab, monoterapie rituximab, monoterapie	44,6 33,3	41,9 22,7	bez rozdílu bez rozdílu
GALLIUM, Marcus et al. [14,21] Hiddemann et al. [2018]	neléčené folikulární lymfomy	1 202 CHT CVP nebo CHOP nebo bendamustin (použit v 51 %)	obinutuzumab + CHT rituximab + CHT	88,5 86,9	23,8 19,5	3leté PFS 80 % 3leté PFS 73,3 %
CLL11, Goede et al. [22]	chronická lymfatická leukemie	781	obinutuzumab + chlorambucil rituximab (500 mg/m ²) + chlorambucil		20,7 7	medián PFS 26,7 měsíce medián PFS 15,2 měsíce
GOYA, Vitolo et al., [23]	DLBCL	1 418	obinutuzumab + CHOP rituximab + CHOP	bez rozdílu	bez rozdílu	bez rozdílu

CHOP – cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, CHT – chemoterapie, CR – kompletní remise, DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom, ORR – celková míra odpovědi, PFS – přežití bez progresu

B-lymfomu (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL) v rámci studie fáze III GOYA. U pacientů s DLBCL však nebyly signifikantní rozdíly ve skupinách léčených obinutuzumabem + chemoterapií nebo rituximabem + chemoterapií [23]. Ke stejným závěrům dospěly studie publikované zatím jen ve formě abstraktů [24,25].

Z výše uvedených výsledků klinických studií vyplývá, že obinutuzumab je účinnější než rituximab ve skupině low-grade lymfomů, ale tato přednost, zřejmě velmi dobře u folikulárního lymfomu a CLL, se nepotvrdila ve skupině pacientů s DLBCL a nepotvrdila se ani ve skupině pacientů s lymfomem marginální zóny [26]. Výsledky uvedených srovnávacích studií uvádí tab. 3.

K srpnu 2024 byla zveřejněna pouze jedna metaanalýza vyhodnocující role anti-CD20 protilátek u pacientů s non-hodgkinskými lymfomy s následujícími závěry:

- kombinace obinutuzumabu a chemoterapie signifikantně zlepšuje PFS ve srovnání s kombinací rituximabu a chemoterapie;

- kombinace ofatumumabu a chemoterapie dosahuje nižší ORR než rituximab a chemoterapie;
- ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan zvyšuje ORR ve srovnání s rituximabem a chemoterapií [27], což potvrzuje přehled z roku 2022 [28].

V roce 2019 byla zveřejněna i ekonomická analýza použití obinutuzumabu u pacientů s folikulárním lymfomem v USA. Autoři této analýzy dospěli k závěru, že použití obinutuzumabu s chemoterapií je efektivní i z pohledu vynaložených nákladů a dosažených výsledků [29]. Tato analýza má však platnost pouze pro zemi, v níž byla provedena.

WM je ovšem natolik vzácná nemoc, že organizovat klinické studie je podstatně obtížnější než u častějších diagnóz. A proto do srpna roku 2024 byly zveřejněny závěry jediné studie, v níž byl použit obinutuzumab, v tomto případě v kombinaci s idelalisibem, pro léčbu WM. Celkem 48 pacientů bylo léčeno šesti cykly obinutuzumabu s idelalisibem, který se podával v rámci udržo-

vací léčby po dobu 2 let. Pro nežádoucí účinky léčbu muselo přerušit 26 pacientů: neutropenie s vyskytla u 9,4 %, průměrně u 8,6 % a jaterní toxicita u 9,3% pacientů [30].

Protože WM svým biologickým chováním patří do stejné kategorie CD20 pozitivních low-grade lymfoproliferací jako folikulárním lymfom či CLL, je velmi pravděpodobné, že kombinace s obinutuzumabem budou dosahovat vyšší počet léčebných odpovědí s delším trváním, jak to prokázaly klinické studie v případě CLL anebo folikulárního lymfomu (tab. 3). Naše první zkušenost [31] by tomu nasvědčovala. V březnu 2022 ukončilo tuto léčbu již pět pacientů s WM, kteří netolerovali rituximab. Konstatovali jsme, že ve všech případech bylo dosaženo hlubší léčebné odpovědi než v předchozích liniích léčby. Medián sledování tohoto souboru je nyní 30 měsíců. Nemoc relabovala zatím pouze u jednoho z nich, zatímco u dalších čtyř je nemoc stále v remisi.

To činí kombinaci obinutuzumabu a bendamustinu velmi atraktivní pro pacienty s WM, kteří netolerují rituximab.

Závěr

Monoklonální protilátka rituximab přispěla ke zlepšení léčby WM. Novější alternativa obinutuzumab ale dosáhla v případech folikulárního lymfomu a CLL většího počtu odpovědí i delšího PFS. Spekuluje se, že určitý vliv na to bude mít vyšší kumulativní dávka obinutuzumabu ve srovnání s kumulativní dávkou rituximabu. Klasické schéma léčby obinutuzumabu má v 1. cyklu tři aplikace po 1 000 mg v týdenních intervalech a teprve v dalších cyklech následuje jedna aplikace obinutuzumabu na cyklus. Rituximab se podává jednou za cyklus ve standardní dávce 375 mg/m², vyjma studie CLL11, kdy byla použita dávka 500 mg/m².

Každopádně v uvedeném dávkování je obinutuzumab velmi účinným lékem pro low-grade CD20 pozitivní lymfoproliferace [32]. Obinutuzumab tady představuje užitečnou alternativu rituximabu v případě intolerance rituximabu anebo je alternativou při časně progresi po režimu obsahující rituximab. Vzhledem k malé incidenci WM může zkušenost získaná u pěti pacientů přispět k použití obinutuzumabu nejen u pacientů s frekventnějšími diagnózami ze skupiny low-grade lymfoproliferací, ale také u nemocných s WM.

Literatura

- McMaster ML. The epidemiology of Waldenström macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2023; 60(2): 65–72. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008.
- Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Waldenström's macroglobulinemia – clinical symptoms and review of therapy yesterday, today and tomorrow. *Klein Onkol* 2023; 36(3): 177–191. doi: 10.48095/ccko2023177.
- Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015; 126(11): 1392–1394. doi: 10.1182/blood-2015-05-647420.
- Kaščík M, Hájek R, Minařík J et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie. *Trans Hematol Dnes* 2022; 28 (Suppl 1): S44–S74.
- Mössner E, Brünker P, Moser P et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new Type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell mediated B cell cytotoxicity. *Blood* 2010; 115(22): 4393–4402. doi: 10.1182/blood-2009-06-225979.
- Leblond V, Kastritis E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on

- Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2016; 128(10): 1321–1328. doi: 10.1182/blood-2016-04-711234.
- Gavriatopoulou M, Kastritis E, Kyrtonis MC et al. Phase 2 study of ofatumumab, fludarabine and cyclophosphamide in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2017; 58(6): 1506–1508. doi: 10.1080/10428194.2016.1233541.
- Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(1): e24–e34. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30166-1.
- Buske C. Ofatumumab: another way to target CD20 in Waldenström's macroglobulinemia? *Lancet Haematol* 2017; 4(1): e4–e5. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30163-6.
- Sehn LH, Chua N, Mayer J et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): 1081–1093. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
- García-Muñoz R, López-Díaz-de-Cerio A, Feliu J et al. Follicular lymphoma: *in vitro* effects of combining lymphokine-activated killer (LAK) cell-induced cytotoxicity and rituximab- and obinutuzumab-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity. *Immunol Res* 2016; 64(2): 548–557. doi: 10.1007/s12026-015-8747-9.
- Herter S, Herting F, Mundigl O et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab *in vitro* and in xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2013; 12(10): 2031–2042. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1182.
- Sehn LH, Goy A, Offner FC et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3467–3474. doi: 10.1200/JCO.2014.59.2139.
- Marcus RE, Davies AJ, Ando K et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs Progression-Free Survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. *Blood* 2016; 128(6). doi: 10.1182/blood.V128.22.6.6.
- Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al. Immunotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2018; 36(23): 2395–2404. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960.
- Seymour JF, Marcus R, Davies A et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica* 2019; 104(6): 1202–1208. doi: 10.3324/haematol.2018.209015.
- Jamois C, Gibiansky E, Gibiansky L et al. Role of obinutuzumab exposure on clinical outcome of follicular lymphoma treated with first-line immunochemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(7): 1495–1506. doi: 10.1111/bcp.13920.
- Salles GA, Morschhauser F, Solal-Célgny P et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2920–2926. doi: 10.1200/JCO.2012.46.9718.
- Cheson BD, Chua N, Mayer J et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-

- Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol* 2018; 36(22): 2259–2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656.
- Cheson BD, Trask PC, Gribben JG et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol* 2017; 96(2): 253–259. doi: 10.1007/s00277-016-2878-5.
- Marcus R, Davies A, Ando K et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1331–1344. doi: 10.1056/NEJMoa1614598.
- Goede V, Fischer K, Engelke A et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015; 29(7): 1602–1604. doi: 10.1038/leu.2015.14.
- Vitolo U, Trněný M, Belada D et al. Obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final results from an open-label, randomized phase 3 study (GOYA). *Blood* 2016; 128(22): 470. doi: 10.1182/blood.V128.22.470.470.
- Sehn LH, Martelli M, Trněný M et al. A randomized, open-label, phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1): 71. doi: 10.1186/s13045-020-00900-7.
- Casasnovas R-O, Salles GA, Oberic L et al. Obinutuzumab versus rituximab in combination with ACVBP-14 or CHOP-14 following a PET-driven strategy in Aa-IP1 1–3 DLBCL patients (< 60 years): third planned interim and final analyses of the gained trial. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1): 190. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.190.190.
- Herold M, Hoster E, Janssens A et al. Immunotherapy and maintenance with obinutuzumab or rituximab in patients with previously untreated marginal zone lymphoma in the randomized GALLIUM trial. *Hemasphere* 2022; 6(3): e699. doi: 10.1097/HS9.0000000000000699.
- Luo C, Wu G, Huang X et al. Efficacy and safety of new anti-CD20 monoclonal antibodies versus rituximab for induction therapy of CD20⁺ B-cell non-Hodgkin lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 3255. doi: 10.1038/s41598-021-82841-w.
- Amhaz G, Bazarbachi A, El-Cheikh J. Immunotherapy in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res Rep* 2022; 17: 100325. doi: 10.1016/j.lrr.2022.100325.
- Guzaszkas GF, Masaquel A, Thureson PO et al. Obinutuzumab plus chemotherapy followed by obinutuzumab monotherapy is cost-effective vs. rituximab plus chemotherapy followed by rituximab monotherapy for previously untreated follicular lymphoma patients in the United States. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(7): 1668–1676. doi: 10.1080/10428194.2018.1551532.
- Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2021; 5(9): 2438–2446. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003895.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Obinutuzumab v léčbě pacientky s Waldenströmovou makroglobulinémií netolerující rituximab – popis případu. *Trans Hematol Dnes* 2021; 27(2): 160–165. doi: 10.48095/cctahd2021160.
- Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol* 2018; 182(1): 29–45. doi: 10.1111/bjh.15232.