

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

5.1 Léčba v letech minulých

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

5.2 Přínos antiCD20 protilátek pro léčbu MW

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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