

## Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation

Corey Cutler, Kristen Stevenson, Haesook T. Kim, et al.

Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, Rockville, MD, et al.

*Blood*, 1 December 2008, Volume 112, Number 12, pp. 4425-4431

Sirolimus je účinná látka používaná v oblasti transplantace orgánů a kmenových hematopoetických buněk (HSCT) k profylaxi reakce štěpu proti hostiteli (GVHD). O této problematice referovali autoři již v předchozí práci zaměřené na zvýšený výskyt trombotické mikroangiopatie při profylaxi GVHD u HSCT a užití sirolimu (Cutler et al.: Sirolimus and thrombotic angiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005, 11: 551-557). Četné zprávy jsou také o sirolimem navozených vedlejších vaskulárních reakcích při transplantacích solidních orgánů. Kromě toho jsou zprávy o zpomaleném hojení ran, zvýšeném počtu infekcí u jiných orgánových transplantací. Některé z těchto komplikací mohly být ve vztahu ke koncentraci sirolimu v séru.

Venookluzivní choroba (VOD), označovaná také jako sinusoidní obstrukční syndrom (SOS) jater, je častou komplikací myeloablativní přípravné léčby u HSCT. Dochází k ní v 5–15 %. Známé rizikové faktory zahrnují užití nepřibuzenských dárcovských kmenových buněk, předchozí jaterní poškození a pokročilý věk příjemce. Použití alkylační látky busulfanu bylo také dokumentováno jako rizikový faktor VOD. Primární mechanismus u jaterní VOD se předpokládá v poškození sinusoidních epitelálních buněk jater a hepatocytů způsobený přípravným režimem (conditioning).

Autoři této nové studie vycházeli z předpokládaného vyššího výskytu VOD u pacientů, kteří dostávali sirolimus v profylaxi GVHD. Prováděli retrospektivní analýzu svých zkušeností s použitím sirolimu u nemocných s myeloablativní alogenní HSCT, aby určili možný vztah mezi sirolimem a rizikem VOD. Diagnóza VOD byla založena na kombinaci klinických, radiologických a patologických kritérií. Klinické údaje hodnotili podle baltimorských kritérií, v případě potřeby včetně analýzy portální cirkulace dle Dopplera a transjugulární jaterní biopsie. Mezi 1. lednem 2000 a květnem 2007 bylo na Oddělení klinické onkologie Dana – Farber Cancer Institute provedena myeloablativní alogenní transplantace kmenových buněk s použitím cyklofosfamidu (Cy) v kombinaci s celotělovým ozářením (TBI) celkem u 555 nemocných. Všichni nemocní dostali kalcineurinový inhibitor a 272 (51 %) dostalo také sirolimus jako součást profylaktického GVHD režimu. Léčba byla jednotná: sirolimus 12 mg v nárazové dávce den –3 a poté v denních dávkách 4 mg upravených k dosažení sérové hladiny 3-12 ng/ml. Skupina pacientů, kteří dostávali sirolimus je v práci specifikovaná podle celé skladby profylaktické aplikace (tacrolimus u 100 % pacientů a krátká kúra metotrexátu u 50 %, den 1, 3 a 6 po transplantaci, 5 mg/m<sup>2</sup>,

celkově 15 mg/ m<sup>2</sup>). Pacienti bez sirolimu dostávali plnou dávku metotrexátu 15 mg/m<sup>2</sup> den 1, 10 mg/m<sup>2</sup> den 3 a 6 po transplantaci, celkem 45 mg/m<sup>2</sup>. Finální soubor pro analýzu tvořilo 488 pacientů.

Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle profylaktického režimu GVHD: 1. GVHD profylaxe tacrolimus a metotrexát (Tac/Mtx), 2. tacrolimus, sirolimus a metotrexát (Tac/Sir/Mtx) a 3. tacrolimus a sirolimus (Tac/Sir). Transplantační charakteristika spolu s indikací a druhem dárcovských buněk jsou uvedeny v jednotlivých skupinách. Pacienti v podskupině Tac/Sir byli transplantováni po roce 2002. Akutní GVHD II. – IV. stupně u pacientů se sirolimem byla méně častá a nejnižší ve skupině Tac/Sir (40 % vs 32 % vs 21 %, P = 0,001). Podobně stupeň III – IV akutní GVHD by nejnižší v podskupině Tac/Sir (18 % vs 17 % vs 6 %, P = 0,002). Nebyly rozdíly ve výskytu chronické GVHD (P = 0,83). Medián sledování pro všechny pacienty byl 26 měsíců.

VOD se vyskytla u 59 pacientů (12,1 %). Z nich u 29 (49 %) byla potvrzena histologicky biopsií jater. Zbývající pacienti měli klinickou diagnózu VOD podle baltimorských kritérií s radiologickým průkazem v portálním řečišti. Při stratifikaci užití sirolimu byla incidence VOD 15,8 %, u pacientů bez sirolimu 7,4 %. Další stratifikace byla provedena se sirolimem a současným užitím metotrexátu. Mezi pacienty s Tac/Sir byla incidence VOD 11 %, zatímco u pacientů s Tac/Sir/Mtx 21 %. Mezi 59 pacienty s VOD bylo 23 úmrtí. Mortalita po diagnóze VOD byla u všech 3 podskupin podobná (Tac/Mtx 44 % vs Tac/Sir/Mtx 39 % vs Tac/Sir 33 %, P = 0,089). Nebyl zaznamenán rozdíl podle distribuce užití defibrotidu. Podrobné údaje statistické s významností rozdílů v jednotlivých podskupinách a multivariantní analýzu udává práce v samostatné analýze. Patří sem i analýza rizika VOD u menšího počtu pacientů, kteří dostávali busulfan.

Analýza dokládá vyšší než očekávaný výskyt VOD po myeloablativní transplantaci, jestliže do režimu profylaxe VOD byl zahrnut sirolimus. Toto zvýšení bylo nejvýznamnější, jestliže byl současně podáván metotrexát. Přes toto zvýšení VOD po Cy/TBI myeloablativním přípravným režimem bylo celkové přežití nejvyšší u pacientů léčených sirolimem, kteří neměli současně metotrexát.

Přesný biologický mechanismus interakce mezi sirolimem, metotrexátem a myeloablativním režimem není znám. Autoři zatím soudí, že etiologie poškození spojeného se sirolimem má podobný mechanismus, který předpokládají pro trombotickou mikroangiopatii. Busulfan je jedna z nejčastěji používaných látek u nemyeloablativních transplantací. Autoři sami použili tuto látku v nemyeloidních dávkách 3,2 – 6,4 mg/kg u více než 100 pa-

cientů spolu se sirolimem, a to bez doloženého výskytu VOD. Naproti tomu, je-li busulfan podáván v myeloablativních dávkách, byla zjištěna v uvedeném retrospektivním přehledu incidence ve více než 30 %. V tomto souboru byl busulfan vždy podáván s Cy, který je také kauzálně vázán s VOD, ale busulfan může nezávisle zvyšovat riziko VOD je-li současně podáván se sirolimem. V současné době je úloha sirolimu také zkoumána jako antineoplastická látka. Autoři sami demonstrovali signifikantní pokles relapsů u nemocných s lymfolidními malignitami, kteří podstoupili transplantační procedury založené na užití sirolimu. Jsou uváděny i klinické studie vyhodnocující úlohu defibrotidu jako profylaktické látky proti VOD. Pozitivní výsledky jsou jak u dospělých tak i u pediatrických pacientů. Žádná z těchto studií však nezahrnuje pacienty, kteří dostávali sirolimus. Na pracovišti autorů je proto nyní v plánu klinické hodnocení úlo-

hy defibrotidové profylaxe u pacientů dostávajících sirolimus.

Souhrnně autoři uvádějí, že užití sirolimu jako profylaxe GVHD je spojeno se zvýšeným rizikem VOD po myeloablativní transplantaci. Incidence je nevyšší, je-li sirolimus podáván s metotrexátem. Sirolimus v prevenci GVHD může být užíván v profylaxi u Cy/TBi transplantace, pokud nebude současně užíván metotrexát. V současné době také doporučují, aby sirolimus nebyl užíván ve spojení s myeloablativními dávkami busulfanu, dokud nebude hlouběji vysvětlena etiologie VOD spojené s užitím sirolimu a busulfanu.

Na pracovišti autorů je proto nyní v plánu klinické hodnocení úlohy defibrotidové profylaxe u pacientů dostávajících sirolimus.

*Prof. MUDr. Otto Hrodek, Dr.Sc.*

## Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia

*Steven P. Treon, Jakob D. Soumerai, Andrew R. Branagan, et al.*

Bing Center for Waldenström's Macroglobulinemia, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Harvard Medical School, Boston, MA; New Hampshire Hematology Oncology, Concord; et al.

*Blood, 1 December 2008, Vol. 112, 4452 – 4457*

Monoklonální protilátky byly úspěšně užity k léčbě pacientů s malignitami z B-buněk, včetně Waldenströmovy makroglobulinemie (WM). Nejvíce úsilí bylo zaměřeno na užití rituximabu, chimerické lidské IgG<sub>1</sub> monoklonální protilátky, která je zaměřena na CD20, silně vyjádřený u WM. Studie s použitím střední dávky rituximabu prokázaly celkovou četnost odpovědí 27 až 35 % a medián trvání odpovědi od 8 do 27+ měsíců. Při rozšířeném schématu léčby dostávali pacienti 8 infuzí rituximabu (375 mg/m<sup>2</sup> týdně) v týdnech 1 až 4 a 12 až 16. V těchto studiích byla pozorována celková četnost 44 % až 48 % s mediánem trvání odpovědi od 16+ do 29+. U pacientů, kteří dostávali rituximab jako monoterapii, byla pozorována nižší četnost odpovědí na léčbu.

U pacientů s WM byly také studovány kombinace rituximabu s chemoterapií. Při kombinaci nukleosidových analogů s rituximabem byla dosažena větší četnost odpovědí 70 až 90 %, kombinace CHOP-R (cyklofosfamid, adriamycin, vinkristin, prednizon, rituximab) nebo DC-R (dexametazon, cyklofosfamid, rituximab) 80 až 90 %. S těmito kombinacemi byl zaznamenán medián času do progresu (TTP) přes 3 roky. U pacientů s WM byla však pozorována větší toxicita při použití nukleosidových analogů vedoucí k prolongované neutropenii, poškození kmenových buněk, zvýšenému výskytu transformace choroby a vývoji k sekundárnímu MDS/AML.

Ve snaze zvýšit klinickou odpověď dosaženou monoklonální protilátkou u pacientů s WM při současném po-

tlačení toxicity indukované chemoterapií zkoumali autoři imunomodulační látky pro kombinační terapii s rituximabem. Thalidomid je imunomodulační látka, která indukuje imunostimulační cytokiny zahrnující interleukin-2 a interferon gamma. Indukuje expanzi NK buněk, které jsou důležitými efektoři aktivity rituximabu in vivo a také zvýšené rituximabem indukované cytotoxicity ADCC (antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity). Jako monoterapie má thalidomid u WM malou aktivitu, četnost odpovědí 25 %, zatímco kombinace thalidomidu se steroidy a/nebo claritromycinem vede k četnosti odpovědí 40 %. Proto provedli klinickou studii 2 s thalidomidem a rituximabem. Zhodnotili a sdělují výsledky s dlouhodobým sledováním.

Do studie byli zařazeni pacienti s klinickopatologickou diagnózou WM, kteří zatím nedostali žádný rituximab ani thalidomid, měli CD20-pozitivní chorobu a potřebovali léčbu podle přijatých směrnic. Určená terapie spočívala v thalidomidu podávaném ve startovací dávce 200 mg per os denně po 2 týdny, která byla potom zvýšena na 400 mg per os denně po celkové období léčby 52 týdnů. Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> jednou týdně během týdnů 2. až 5. a týdnů 13. až 16., v celkovém počtu 8 infuzí. Pacienti, kteří netolerovali první cyklus rituximabu (4 infuze), byli ze studie vyřazeni a nebyli nahrazeni. V práci jsou popsány podrobně další podmínky metodického uspořádání studie a kritéria hodnocení odpovědi podle Third International Workshop on WM (Blood,