proLékaře.cz | 7.9.2025

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 součastně 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 úlohy 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 součastně užíván metotrexát. V současné 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, DrSc.

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_1 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 odpovědí od 8 do 27+ měsíců. Při rozšířeném schématu léčby dostávali pacienti 8 infuzí rituximabu (375 mg/m^2 týdně) v týdnech l až 4 a 12 až 16. V těchto studiích byla pozorována celková četnost 44 % až 48 % s mediánem trvání odpovědí 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 zaznamenám medián času do progrese (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 potlačení 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 efektory aktivity rituximabu in vivo a také zvýšené rituximabem indukované cytotoxicity ADCC (antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity). Jako monoterapie má thalidomid u WM malou aktivitu, častost odpovědí 25 %, zatímco kombinace thalidomidu se steroidy a/nebo claritromycinem vede k častosti 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-pozitivmí 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^2 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,

proLékaře.cz | 7.9.2025

2006; 107: 3442–3446). Kompletní odpověď byla definována jako vymizení všech symptomů, normalizace hladin IgM v séru s kompletním vymizením paraproteinu IgM a vymizení adenopatie nebo splenomegalie. Pacienti s velkou a malou odpovědí byli definováni snížením hladin sérového IgM o 50 %, resp. 25 %. Pacienti se stabilní chorobou byli definováni tehdy, když měli 25% změnu v hladinách IgM v séru a když nedošlo k nové nebo zvětšené adenopatii nebo splenomegalii a/nebo k jiným progresivním známkám nebo symptomům WM. Progresivní choroba byla definována tedy, když došlo k 25% zvýšení hladiny sérového IgM proti nejnižší dosažené hodnotě nebo progresi klinicky signifikantních symptomů. Doba do progrese choroby (TTP) byla kalkulována podle metody Kaplan-Meiera. Sériové změny v absolutních hladinách periferních efektorových krevních buněk a stanovení polymorfismu FcRIIIA- 158 byly sledovány podle dřívější práce (J Clin Onkol 2005; 23:474–481).

Výsledky: bylo zařazeno 25 pacientů, z nichž 20 nebylo dříve léčeno. Z 5 dříve léčených pacientů měli 4 (16 %) relaps onemocnění a 1 (4 %) měl onemocnění refrakterní k předchozí terapii. U 6 (24 %) z 25 pacientů byla zaznamenána anamnesticky nebo při vyšetření senzorická neuropatie stupně 1 patřící k jejich WM. 21 pacientů splnilo 8 infuzí terapie rituximabem a 2 pacienti 4 infuze, byli proto hodnoceni. Dva nehodnocení pacienti zemřeli před podáním prvních 4 infuzí rituximabu ne v souvislosti s terapií. Z 20 dříve neléčených pacientů mělo 18 (72 %) alespoň malou odpověď jako svou nejlepší odpověď. Z těchto pacientů byla dosažena u 16 (64) velká odpověď a u 2 (8 %) malá odpověď. Mezi pacienty s velkou odpovědí byla jedna kompletní remise. Mezi dříve léčenými pacienty byli 2 z 5 (40 %), kteří dosáhli velkou odpověď. Zlepšení senzorické neuropatie bylo zaznamenáno u 3 ze 6 pacientů, úprava u 2, zatímco u jednoho se zhoršila. U pacientů s odpovědí byl medián doby do nejlepší odpovědi 18,9 měsíců (rozmezí 3,8–41,4 měs.) a medián doby pro 25% redukci IgM v séru 4,7 měs. Mezi pacienty s velkou odpovědí byl medián doby do dosažení 50% redukce IgM 7,9 měs. (rozmezí 2,8–21,8 měs.), což bylo v souladu s dřívější zkušeností autorů s rozšířenou monoterapií rituximabem. Medián TTP pro všechny hodnotitelné pacienty byl 34,8 měs. (rozmezí 1,0–49,1 měs.). Při mediánu doby sledování 47,1 měs. progredovalo 10 z 18 pacientů odpovídajících na léčbu. Medián sérového IgM poklesl ze 3670 na l590 mg/dl (P = 0,001), zatímco se medián hematokritu zvýšil ze 33,0 % na 37,6 % (P = 0,004) při nejlepší odpovědi. Periferní neuropatie při thalidomidu byla nejčastější vedlejší reakcí. K redukci dávky thalidomidu došlo u všech pacientů. U 14 pacientů došlo k předčasnému přerušení s mediánem času 4,1 měs. (rozmezí 1,2–10,4 měs.). Stupeň 2 toxicity byl následující: periferní neuropatie (44 %), somnolence (12 %), zmatenost (12 %), rash (8 %), tremor (8 %), bradykardie (8 %) a palpitace (4 %). K ústupu na stupeň 1 toxicita došlo u 10 z 11 pacientů (91 %) s mediánem doby 5,3 měs. (rozmezí 1–22,5 měs.). Práce se dále zabývá náhlým a paradoxním vzestupem hladin IgM v séru při použití rituximabu u pacientů s WM, který může zhoršit hyperviskozitu a přispět k syndromu spojenému s hyperviskozitou. Z tohoto důvodu se striktně zdůrazňuje plazmaferéza u pacientů, kteří měli před terapií viskozitu séra 3,5 CP nebo větší. Autoři uvádějí vlastní zkušenosti. Před terapií a dále za 3 a 6 měsíců byly vyšetřeny periferní efektorové buňky a provedeny imunologické studie. Byl sledován také polymorfismus v FcRIIIA-l58, který má vysokou predikci pro odpověď na rituximab u pacientů s WM (J Clin Oncol 2005; 23: 474–481).

V závěru studie uvádějí autoři, že thalidomid v kombinaci s rituximabem je vysoce aktivní a vede u pacientů s WM k dlouhodobé odpovědi. Užití této kombinace jako vstupní terapie u pacientů s WM se jeví jako rozumné, zvláště u těch, kteří potřebují nemyelosupresivní a kmenové buňky šetřící terapii a u kterých cytotoxické látky představují neúměrné riziko. Je třeba zvážit nižší dávky thalidomidu (tj. 200 mg/den) vzhledem k vysoké frekvenci neuropatie související s léčbou.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.