

ciентů 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,

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 progresu choroby (TTP) byla kalkulována podle metody Kaplan-Meiera. Sériové změny v absolutních hladinách periferních efektorových krevních buněk a stanovení polymorfismu FcR3A-158 byly sledovány podle dřívější práce (J Clin Oncol 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 sensorická 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 sensorické 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 1590 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 FcR3A-158, 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.*