

zonem. Používáme tedy stejný režim, jaký podáváme pacientům s Waldenströmovou makroglobulinémií.

Jen v jednom případě jsme použili rituximab pouze v kombinaci s dexametazonem. Šlo o mladou ženu toužící mít vlastní děti, a tak jsme s pacientkou prodiskutovali vliv všech dostupných léků na zárodečné buňky a dohodli se na léčbě rituximabem a kortikoidy. Efekt této léčby přetrvával však pouze 3 roky, nyní nemoc u pacientky pomalu dle laboratorních parametrů i FDG-PET/CT progreduje, ale zatím asymptomaticky, a tak další léčbu odkládáme. U pacientů, kteří měli kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu, jsou remise delší, ale obdobné je to například u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií, kteří jsou léčeni rituximabem a dexametazonem anebo rituximabem, dexametazonem a cyklofosfamidem (anebo bendamustinem). Přidání cytostatika k rituximabu a dexametazonu prodlužuje také u Waldenströmovy makroglobulinémie trvání remise.

V literatuře je pouze jedna publikace, která se snaží srovnávat siltuximab a rituximab. Pro srovnání nepoužívá klasický ukazatel OS, ale používá progression free survival – PFS. Liu ve svém přehledu porovnal výsledky léčby rituximabem a siltuximabem a dle výsledků v tomto článku je léčba siltuximabem spojena s delším PFS než při aplikaci rituximabu (36).

IMiDs – imunomodulační léky

Thalidomid byl jako první zařazen do skupiny IMiDs – immunomodulatory drugs. V lidském organismu má velmi pestré účinky. Mimo jiné potlačuje tvorbu některých cytokinů, mezi nimi IL-1, IL-6, IL-12 a VEGF. Stimuluje naopak T buňky cestou cereblonové inhibice.

A právě tato jeho vlastnost, potlačování tvorby prozánětlivých cytokinů, jej činí účinným při léčbě Castlemanovy nemoci, jak dokládají četné popisy případů (41–47). Podání imidů vede k poklesu tvorby IL-6, a to má za následek pokles hodnoty CRP.

V literatuře lze najít několik prací, které popisují synergický účinek podání rituximabu a thalidomidu. Thalidomid, imunomodulační, anti-inflamatorní a anti-angiogenní lék, má silnou aktivitu proti této nemoci i v monoterapii. Proto je doporučována kombinovaná léčba rituximabem a thalidomidem (41–47). Ale z vlastních klinických zkušeností víme, že tolerance thalidomidu není ideální, způsobuje neuropatii, dělá útlum a patologickou únavu, takže léčbu delší než 6 měsíců pacienti obtížně

Tab. 5. Kritéria závažné formy Castlemanovy nemoci dle „International, evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease“ (31)

Kritéria závažné formy Castlemanovy nemoci
1. ECOG ≥ 2
2. Renální insuficience s glomerulární filtrací menší než 30 ml/min a hodnotou kreatininu vyšší než 3,0 mg/dl = 265,2 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl = 88,4 $\mu\text{mol/l}$)
3. Anasarka a/nebo ascites a/nebo pleurální či perikardiální výpotek, projevy hypercytokinémie – snížený albumin pod dolní fyziologickou hranici
4. Hemoglobin ≤ 80 g/l
5. Plicní postižení, intersticiální pneumonie, dušnost

Pro hodnocení jako závažná forma idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci musí být splněna 2 z 5 uvedených kritérií. V případě, že tato podmínka není naplněna, pacienti spadají do kategorie nezávažné formy.

tolerují i při dávce jen 100 mg denně. V případě Castlemanovy nemoci jsme používali stejné schéma jako u mnohočetného myelomu, kombinaci thalidomidu, cyklofosfamidu a dexametazonu.

Lenalidomid má podstatně lepší toleranci než thalidomid. V jednom případě jsme jej s úspěchem použili, pacient byl rok léčen lenalidomidem s následující 6 let trvající remisí a nyní znovu nemoc recidivovala a vyžaduje další léčbu (48, 49). Naše pozitivní zkušenost s léčbou iMCD lenalidomidem byla později potvrzena i dalšími publikovanými zkušenostmi na zahraničních pracovištích (50, 51).

Pokud by bylo možné použít kterýkoliv lék ze skupiny IMiDs, tak jistě lépe tolerován než thalidomid bude lenalidomid a nejlepší toleranci z těchto léků má pomalidomid, jak vidíme u pacientů s mnohočetným myelomem. K datu léto 2021 nebylo použito pomalidomidu u MCD popsáno.

Bortezomib

Bortezomib je selektivní inhibitor proteazomu, preferenčně působící na plazmatické buňky, v nichž mimo jiné snižuje tvorbu IL-6 a také inhibuje NF κ B. Úspěchy bortezomibu u mnohočetného myelomu vedly k testování bortezomibu u plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci. A dle tří publikací, které popisují tuto léčbu, bylo podání bortezomibu spojeno s dosažením kompletní remise. Bortezomib je tedy po rituximabu dalším novým účinným lékem pro tyto nemocné (52–57). Na našem pracovišti jsme tuto léčbu použili jednou pro recidivu nemoci ve stejném režimu, jaký podáváme pacientům s mnohočetným myelomem, tedy bortezomib, cyklofosamid a v tomto případě prednison místo dexametazonu. A otázkou je, zda by byl účinný i carfilzomib, lék ze skupiny proteazomových inhibitorů, podobně jako bortezomib.

Protilátka proti interleukinu-6 a jeho receptoru

V literatuře lze nalézt popisy případů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci úspěšně léčených protilátkou proti receptoru interleukinu-6, zvanou tocilizumab. Tato látka je používána hlavně v Asii a Japonsku, jak plyne z citované literatury (58, 59).

Tocilizumab je humanizovaný antagonist receptoru interleukinu-6, je schopen zablokovat transmembránovou signalizaci, kterou by se normálně aktivoval interleukin-6. Tocilizumab snižuje zánětlivou reakci mediovanou signální kaskádou navázanou na receptor interleukinu-6. Tocilizumab je registrován pro léčbu idiopatické multicentrické

Tab. 6. Mezinárodní prognostický index (IPI iMCD) vypracovaný analýzou souboru 148 pacientů a verifikovaný na souboru 197 pacientů (27, 28)

Riziková kategorie	Skóre	Počet pacientů	Průměrné celkové přežití (měsíce)	Celkové pětileté přežití
Nízké	0–1	56	135,27	97,37 %
Střední	2–3	81	107,59	72,18 %
Vysoké	4–5	11	50,15	20,00 %

Každý splněný prognostický faktor představuje 1 bod. Věk > 40 let, plazmocelulární varianta, hepato a/nebo splenomegalie, hemoglobin <80 g/l, pleurální výpotek.