

Od vstupu siltuximabu do klinické praxe jsme neztratili žádného pacienta

Rumunsko je vnímáno jako země, jejíž zdravotnictví a přístup k inovativním přípravkům nedosahuje standardů EU. Existují však léky, které toto pravidlo nepotvrzují. Konkrétně jde o siltuximab (Sylvant), který je v Rumunsku hrazen z veřejného zdravotního pojištění a pro diagnostikované pacienty s idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou (iMCD) dostupný. To říká v rozhovoru pro Medicínu po promoci hematolog Ciprian Tomuleasa z Ion Chiricuta Oncology Institute v Cluj Napoca.

Prosím, mohl byste představit kliniku, kde své pacienty léčíte?

V současné době léčíme pacienty s Castlemanovou chorobou na hematologickém oddělení v Ion Chiricuta Oncology Institute v Cluj Napoca, v jednom z nejvýznamnějších referenčních onkologických center v Rumunsku.

Jak dlouho se věnujete medicíně a léčbě pacientů s idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou?

Jsem ošetřujícím lékařem v oboru klinická hematologie sedm let a již pět let léčím pacienty s Castlemanovou chorobou.

Jaká je u vás situace s diagnostikou Castlemanovy choroby?

Mnoho pacientů je diagnostikováno pozdě; toto onemocnění je nedostatečně diagnostikováno. Ti, kteří jsou diagnostikováni, dostávají nyní vynikající léčbu s neuvěřitelně dobrými výsledky.

V Evropské unii existuje velmi málo studií prevalence iMCD. Jak je tomu v Rumunsku?

V současné době u nás neprobíhá žádná klinická studie u Castlemanovy choroby, i když bychom rádi brzy zahájili akademickou studii.

Jak stanovujete diagnózu iMCD?

Diagnóza je většinou založena na práci zkušených patolo-
gů. Naštěstí máme v Cluj Napoca vynikající histopatologii.

Jak spolupracujete s patologi, případně s kterými dalšími lékařskými specializacemi, při stanovení diagnózy?

Je to spolupráce, která musí fungovat nejen u Castlemana, ale je tomu tak u všech hematologických poruch s cílem, aby se pro tyto pacienty nastavila nejlepší dostupná terapie.

Jaké léky jste používali dříve, než se k vám dostal siltuximab (Sylvant)?

Před siltuximabem byla terapie většinou založena na klasické chemoterapii s omezenými výsledky. Výsledky léčby Castlemanovy choroby byly tehdy špatné.

Jak změnil situaci pacientů s iMCD příchod siltuximabu?

Siltuximab je molekula, která skutečně změnila prognózu těchto pacientů. Od zavedení siltuximabu do léčby iMCD se situace dramaticky zlepšila a můžeme s hrdostí říci, že od schválení jeho úhrady jsme ještě neztratili jediného pacienta.

Kolik pacientů s iMCD je ve vaší péči a jak se jejich onemocnění vyvíjí při současné léčbě?

V současné době jsme referenčním centrem pro náš region a počet našich diagnostikovaných pacientů s Castlemanovou chorobou stoupá.

Je siltuximab v Rumunsku hrazen ze zdravotního pojištění?

Ano, máme velké štěstí, že tento léčivý přípravek je hrazený.

Dostávají siltuximab všichni pacienti, pro které je indikován?

Ano, pokud jsou splněna všechna kritéria pro zahájení terapie.

O Castlemanově chorobě

Onemocnění nese název po americkém patologovi Benjaminu Castlemanovi z Massachusetts, který je popsal v roce 1956.¹ Castlemanova choroba (CD) zahrnuje skupinu nejméně čtyř proliferativních lymfadenopatií, které mají podobné spektrum charakteristických histopatologických rysů, ale liší se etiologií, klinickým obrazem, léčebnými postupy a prognózou.²⁻⁴

Castlemanova choroba může být **unicentrická** nebo **multicentrická**.

Unicentrická CD (zvětšená je jedna uzlina nebo nízký počet uzlin v jedné lokalizaci) je zpravidla bez příznaků nebo má mírné útlakové symptomy. Chirurgická resekce bývá kurativní a prognóza pacientů velmi dobrá. U neresekovatelných případů se zánětlivými projevy připadá do úvahy anti-IL-6 terapie (siltuximab), při útlakové symptomatologii lze zvážit farmakoterapii (rituximab, kortikosteroidy), radioterapii či embolizaci.⁵

Multicentrická CD má další podskupiny:

- idiopatická MCD (iMCD),
- MCD asociovaná s lidským herpes virem 8 (HHV8) (HHV8-MCD),
- MCD asociovaná s polyneuropatií, organomegalií, endokrinopatií, monoklonální expanzí plazmatických buněk, kožními změnami (POEMS; POEMS-MCD).

U iMCD lze dále rozlišit:

- iMCD asociovaná s trombocytopenií, ascitem, fibrózou, renální dysfunkcí, organomegalií (TAFRO; iMCD-TAFRO),
- iMCD – jinak nespecifikované (iMCD-NOS).²⁻⁴

Idiopatická multicentrická forma Castlemanovy choroby (iMCD)

Jde o specifickou formu CD, která tvoří 30–60 % MCD.³ Epidemiologická data z České republiky nejsou k dispozici. Podle nově provedené analýzy provedené ve Spojených státech amerických je odhadovaná roční incidence 3,4 případu na milion obyvatel a prevalence a 6,9 případu na milion obyvatel.⁶ To znamená, že v ČR by ročně mohlo být diagnostikováno kolem 35 případů iMCD a prevalence by mohla činit asi 80 jedinců s iMCD.

Klíčovou roli u rozvoje akutního hyperinflatorního stavu hraje interleukin 6 (IL-6). Příčina jeho zvýšené produkce je nejasná. Virový původ se nezdá být pravděpodobný. Autoprotilátky jsou přítomny u přibližně 25 % pacientů s iMCD. Často jsou nalézány polymorfismy



Foto: archiv C. Tomuleasa

Ciprian Tomuleasa, MD, PhD

receptoru pro IL-6. Existují také důkazy pro neoplastickou etiologii se zvýšeným rizikem hematologických malignit a klinicko-patologickou podobností s Hodgkinovým lymfomem a myelofibrózou. Monoklonální plazmatické buňky pak patří k obrazu syndromu POEMS (multifokální osteosklerotický plasmocytom s polyneuropatií).²

Klinický průběh iMCD může být od velmi mírného flu-like až po život ohrožující sepsis-like. Idiopatická MCD může postihnout jakýkoli orgán a může vést k fatálnímu multiorgánovému selhání; neléčená iMCD má 35% pětiletou mortalitu, do 10 let zemře 60 % pacientů s iMCD [3]. Na iMCD je nutné myslet u nevysvětlitelných lymfadenopatií, které mohou být provázeny celkovými příznaky (noční pocení, teplota nad 38 °C, únava, splenomegalie a/nebo hepatomegalie, retence tekutin: otoky, ascites, pleurální/perikardiální výpotek, eruptivní hemangiomatóza nebo folikulární léze: lymfocytární intersticiální pneumonie).⁵

Diagnóza není podle histopatologů snadná. Bioptické vzorky bývají popsány jako nespecifická zánětlivá lymfoproliferace, proto bývá nutná opakovaná konzultace klinických lékařů a patologů. Ke stanovení diagnózy MCD přispěje PET/CT nebo PET/MRI s 18F fludeoxyglukózou, kdy se radioaktivní kontrast akumuluje v postižených uzlinách a tak se ořejmí rozsah postižení.

Základním pravidlem je reference pacienta (i s podezřením na CD) do specializovaného centra.

miš

Literatura

1. Castleman B, et al. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956;9:645–858.
2. Dispensieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. Blood 2020;135:1353–1364.
3. Fajgenbaum DC, et al. International, evidence-based consensus diagnostic for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2017;129:1646–1657. doi:10.1182/blood-2016-10-746933 originally published online January 13, 2017
4. Van Rhee, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2018;132:2115–2124.
5. Van Rhee F, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. Blood Adv 2020;4: 6039–6050.
6. Mukherjee S, et al. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. Blood Adv 2022;6:359–367.