

5.3 Bendamustin

Výsledky léčby MW kombinací rituximabu, cyklofosfamid a dexametazonu v posledních letech překonávají léčebné výsledky kombinace rituximabu a bendamustinu. Tento fakt chceme doložit výčtem klinických studií, které k tomuto závěru vedly, protože bendamustin je možné podat pacientům s MW jen se schválením revizního lékaře.

5.3.1 Bendamustin u dříve léčených pacientů

První zkušenosti s léčbou MW bendamustinem byly publikovány však již v roce 2011. Šlo o 24 pacientů s relapsem MW či refrakterním na iniciační léčbu. Všichni tito již dříve léčení pacienti dostávali bendamustin (90 mg/m²) dva dny po sobě plus rituximab, podávaný ve čtyřtýdenních intervalech. Medián podaných cyklů byl 5. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) u této předléčené populace byl 83 % (20/24). Medián PFS byl 13,2 měsíce. Prolongovaná myelosuprese byla častější u těch pacientů, kteří byli v rámci předchozí léčby vystaveni fludarabinu nebo kladribinu. Treon se spolupracovníky z Harvardu (Boston) tak prokázal, že bendamustinem v kombinaci s rituximabem lze získat vysoký počet léčebných odpovědí i u předléčených nemocných (83).

K podobným závěrům o vysokém počtu odpovědí u předléčených nemocných dospěla italská studie z roku 2015. Obsahovala 71 pacientů s mediánem věku 72 let, s relabovaným či refrakterním MW (medián 2 linie předchozí léčby). Kombinace rituximab a bendamustin dosáhla PR u 74,6 % pacientů a PR + MR bylo 80,2 %. Roční a tříletý PFS byl 80 % a 60 %. Autoři této studie prokázali, že bendamustin je vhodným lékem i pro starší pacienty (84).

5.3.2 Bendamustinem u dříve neléčených pacientů

U nově diagnostikovaných pacientů se začal bendamustin testovat v rámci klinických studií o něco později. Závěry francouzské studie byly zveřejněny v roce 2019. Celkem 69 dříve neléčených pacientů s MW bylo léčeno kombinací bendamustinu a rituximabu. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) po 18 měsících od léčby byl 97 % a dvouleté PFS

dosáhlo 87 %. Jak mutace MYD 88, tak CXCR4 neměly vliv na počet léčebných odpovědí (85).

Ve stejném roce 2019 potvrdila vysoký počet léčebných odpovědí také skupina *East German Lymphoma Study Group*. Šlo velkou studií, do níž bylo zařazeno 293 pacientů s MW, léčených rituximabem a bendamustinem. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) byl 91,4 % a pětileté přežití 78 %. Medián PFS byl 65,3 měsíců. Tato studie testovala přínos udržovací léčby, ale neprokázala signifikantní rozdíl mezi skupinou s nebo bez udržovací léčby rituximabem (86).

5.3.3 Srovnávací studie kombinace rituximab bendamustin s jinými režimy

Základem pro rozhodování o léčbě jsou srovnávací studie. První zprávy o excelentním výsledku kombinaci rituximabu a bendamustinu vyplynuly v roce 2013 (tedy před 9 lety) z německé studie. V prospektivní randomizované studii byla léčba bendamustinem a rituximabem srovnávána s režimem R-CHOP ve skupině pacientů s low grade lymfomy. Jednu podskupinu tvořili pacienti s Waldenströmovou makroglobulinémií, celkem 41 pacientů. Z nich 22 dostalo bendamustin a 19 R-CHOP. V obou podskupinách počet léčebných odpovědí dosáhl 95 %, ale medián PFS byl signifikantně delší ve skupině léčené bendamustinem. Medián PFS ve skupině léčené R-CHOP byl 36 měsíců, zatímco ve skupině léčené bendamustinem nebyl v době hodnocení dosažen, ($P < ,001$). V době analýzy byly prokázány jen 4 relapsy (18 %) ve skupině léčené rituximabem bendamustinem, zatímco ve skupině léčené R-CHOP bylo v té době již prokázáno 11 relapsů (58 %). To jsou výsledky jen pro podskupinu Waldenströmovy makroglobulinémie, ale lepší výsledky měli všichni pacienti této studie léčení rituximabem bendamustinem. Pacienti léčení bendamustinem měli nejen lepší léčebnou odpověď a menší počet relapsů, ale i tolerance

léčby byla v této skupině podstatně lepší. Po bendamustinu není alopecie, byla menší hematologická toxicita a méně infekcí, ale i menší počet neuropatií (87). Tato práce iniciovala další ověřování.

O pár let později v roce 2017 bylo z Dan Farber Institut v USA zveřejněno závěrečné hodnocení studie, které u pacientů s MW srovnávala tři režimy: rituximab s bendamustinem oproti režimu rituximab, cyklofosfamid a dexametazon případně rituximab, bortezomib a dexametazon. Všechny režimy měly vysoký počet léčebných odpovědí, ale riziko progresu po léčbě bylo menší u pacientů léčených kombinací bendamustin a rituximab nebo bortezomib-dexametazon-rituximab ve srovnání s léčbou cyklofosfamidem a rituximabem neboli bendamustin s rituximabem dosáhl delší léčebné odpovědi než režim rituximab cyklofosfamid a dexametazon (88).

Největší srovnávací analýza je z Mayo Clinic. Výsledky této studie shrnuje tabulka 6.7.

Do této srovnávací analýzy bylo zařazeno 160 pacientů. Z nich 60 bylo léčeno rituximabem a bendamustinem (z toho 43 pacientů s relabující nemocí a jen 17 mělo rituximab a bendamustin jako iniciační léčbu). Celkem 100 pacientů bylo léčeno rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem, 50 z nich v rámci iniciační léčby a 50 v rámci léčby relabující nemocí.

U pacientů dříve neléčených dosáhla léčba rituximab a bendamustin ORR 93 %, zatímco léčba rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem dosáhla ORR 96 %. Dvouleté PFS dosáhlo z dříve neléčené skupiny pacientů 88 % po kombinaci s bendamustinem a vs. 61 % po kombinaci s cyklofosfamidem ($p = 0,07$).

U podskupin již dříve léčených pacientů bylo ORR 95 % po bendamustinu a rituximabu vs. 87 % po kombinaci rituximab cyklofosfamid a dexametazon ($p = 0,45$). Medián PFS ve skupině s bendamustinem byl 58 měsíců, zatímco ve skupině s cyklofosfamidem jen 32

Tab. 6.7 Srovnávací studie rituximab + cyklofosfamid + dexametazon vs rituximab + bendamustin
Léčené výsledky jsou lepší jak u dříve neléčených pacientů, tak u pacientů s relapsem nemoci. Celkem bylo léčeno 60 pacientů bendamustinem a rituximabem a 100 pacientů kombinace cyklofosfamid, rituximab, bendamustin (89)

	ORR	2leté PFF		Medián PFS (měsíce)
BR (primoléčba)	93 %	88 %	$p = 0,07$	Neuveđen
RCD (primoléčba)	96 %	61 %		Neuveđen
BR (další linie)	95 %	66 %	$p = 0,08$	58
RCD (další linie)	87 %	53 %		32

BR – bendamustin + rituximab, RCD – rituximab, cyklofosfamid a dexametazon